FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959 N° 553

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

HAEGEL Antoinette

Née le 2 Juin 1930 à Liepaja (Lettonie)

Présentée et soutenue publiquement le :

DU RISQUE D' INTOXICATION PAR LE CITRATE DE SOUDE EN PRATIQUE TRANSFUSIONNELLE.

Président : M. J.BAUMANN, Professeur.

POLYCOPIE GILANNE - 8, rue Falguière, PARIS XVème -

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

HAEGEL Antoinette

Née le 2 Juin 1930 à Liepaja (Lettonie)

Présentée et soutenue publiquement le :

DU RISQUE D' INTOXICATION PAR LE CITRATE DE SOUDE EN PRATIQUE TRANSFUSIONNELLE.

Président : M. J.BAUMANN, Professeur.

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

POLYCOPIE GILANNE - 8, rue Falguière, PARIS XVème -

DU RISQUE D' INTOXICATION PAR LE CITRATE DE SOUDE EN PRATIQUE TRANSFUSIONNELLE.

-=-

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554027_0002

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN ..... Léon BINET,
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I - PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales (Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
Cliniques chirurgicales (Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales (Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES(F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)

MM.

Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales ..... (Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Lariboisière	SOULIE (P.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT(L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales .... (Baudelocque	LACOMME (M.)
(Port-Royal	N...
(Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ...	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pheumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la medecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la permière enfance (Trousseau) ...	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)..	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)

	MM.
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), Pr.s.ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NEVOT (A.), Pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), Pr. s. ch. POLONOSKI (J.), M. conf. SCHAPIRA (G.), M. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), M. conf.
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.), Pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), Pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)

MM.

Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.), Pr. s. ch. (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	(GRANJON (A) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C.), Pr. s. ch. (CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (LAURENCE (G.), Agr. per. (LORTAT-JACOB (J.-L.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)

MM.

Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUTAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (A.), M. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), M. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.), Pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), Pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), M. Conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), M. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A) HUGUIER (J.) LEGER (L.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J.), Pr. s. ch. BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique..	SEZE (S. de)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture...	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

MM.

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.

Biochimie médicale ..... ETTORI (J.), Pr. à t. pers.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.), Pr. s. ch.

Secrétaire Général de la Faculté ... M. LENA (J.)

Secrétaires .....(Mme BEURLAND (H.),
(Mlle CHAINTREUIL (G.)
(Mlle HURE (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque ... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... (Mlle DUMAITRE (P.)
(Mlle GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires ..... (Mme CONTET (J.)
(Mlle LAURENT (H.)
(Mlle LENOIR (G.)
(Mlle QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A mes Beaux-Parents,

A mon Mari,

A mes Enfants,

Que ce travail, mieux que des mots, puisse leur exprimer mon immense gratitude et ma profonde affection.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur J. BAUMANN,

Professeur d'Anesthésiologie à
la Faculté de Médecine de Paris,

Chirurgien de l'Hôpital Beaujon,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

En témoignage de notre respectueuse admiration.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Robert MONOD,

Professeur honoraire à la Faculté
de Médecine de Paris,

Qu'il veuille trouver ici nos remerciements pour la bienveillance qu'il nous a témoignée dans son service de 1952 à 1957.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Jean MATHEY,

Professeur de Clinique chirurgicale
pleuro-pulmonaire à la Faculté de
Médecine de Paris,

Chirurgien des Hôpitaux,

La confiance dont il nous a honorée et la joie de faire un peu partie de sa prestigieuse équipe de travail sont pour nous les meilleurs encouragements.

Qu'il nous permette de lui témoigner ici notre très profonde admiration.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur R. ANDRE,

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Directeur du Centre départemental de Transfusion sanguine,

Depuis de longues années, sa bienveillante autorité dirige nos activités.

Que ce travail, dont il a bien voulu me confier l'exécution, soit, mieux que des phrases, le témoignage de notre reconnaissance et de notre admiration.

A Monsieur le Docteur E. POLACCO,

Nous avons fait, grâce à lui, nos premières armes en Hémobiologie.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre gratitude et de notre amitié.

A tous ceux qui nous ont aidée de leurs conseils et de leur expérience.

Je remercie tout particulièrement :

Monsieur le Docteur J.P. SOULIER,

Directeur du Centre National de Transfusion sanguine,

Monsieur LECHAT,

Pharmacien des Hôpitaux de Paris,

qui nous ont autorisée à utiliser des travaux personnels de grande valeur,

et Monsieur MANGEOT,

Pharmacien des Hôpitaux de Paris,

Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux,

Professeur agrégé à la Faculté de Nantes,

qui a bien voulu nous recevoir et nous aider de ses conseils éclairés.

- CHAPITRE I -

INTRODUCTION

Le citrate de soude, employé comme anticoagulant est-il toxique, ou même simplement dangereux ? Tel est le problème qui, d'emblée, s'est posé dans les premières transfusions de sang citraté.

o
o o

C'est en 1890 qu'ARTHUS et PAGES ont montré qu'il était possible d'inhiber la coagulation du sang en lui ajoutant une certaine quantité de citrate de soude, dès son prélèvement.

Le délai de plusieurs années qui sépare cette découverte fondamentale de son application clinique peut s'expliquer :

- par cette crainte d'une intoxication possible par le citrate mélangé au sang
- en fait, surtout par la méconnaissance de la notion de groupes sanguins, qui, jusqu'à la magistrale mise au point de LANDSTEINER en 1900, faisait porter au passif du sang citraté, les dramatiques accidents d'incompatibilité.

Grâce à cette découverte, la transfusion put prendre une place de plus en plus large dans l'arsenal thérapeutique, et il devint vite nécessaire d'utiliser, non plus les techniques de transfusion directes, mais celles utilisant le sang conservé.

Parmi les multiples produits qui avaient été, ou furent alors, étudiés, le citrate de soude se révéla vite le plus maniable et c'est à HUSTIN de Bruxelles qu'on doit d'avoir en 1914, définitivement appliqué à la transfusion la découverte d'Arthus et Pages.

Simultanément, AGOTE à Buenos-Ayres, et LEWISOHN à New-York, précisèrent en 1915 une technique de prélèvement du sang sur citrate dont les méthodes actuelles ne sont que des variantes à peine améliorées.

C'est Agote surtout, qui s'attacha à étudier les dangers possibles du citrate et en particulier son rôle sur la calcémie, qu'avait déjà entrevu SABATTINI en 1901.

Des multiples études, tant expérimentales que cliniques, qui ont tenté de résoudre ce problème, on peut retenir qu'à cette période on savait déjà que le citrate de soude, en solution pure, concentrée, ne pouvait être injecté en grande quantité sans danger grave.

Mais il paraissait invraisemblable qu'on puisse atteindre de telles doses avec le citrate dilué dans le sang conservé.

Le danger théorique pouvait donc, apparemment, être écarté dans la pratique.

De plus, l'adjonction simultanée d'un glucide dans cette solution permettait au sang ainsi rendu incoagulable, de garder ses propriétés biologiques de façon suffisante pour autoriser son utilisation après une durée de conservation de plusieurs jours.

C'est grâce à ces nombreux travaux qu'ont été mises au point les solutions anticoagulantes et conservatrices actuellement utilisées :

Nous ne ferons que citer pour mémoire la solution de WURMSER, simple mélange d'acide citrique et de soude, qui n'est plus utilisée maintenant.

Les solutions actuelles, à quelques variantes numériques près, contiennent toutes du citrate de soude et un glucide protecteur des hématies.

Nous ne ferons que rappeler ici, la composition des différentes solutions les plus utilisées :

Solution "A.C.D." -

- anglaise	citrate disodique	2,5
	dextrose	3,2
	eau ..... qsp	120 cm3
- française	citrate trisodique	1,87
	acide citrique ...	0,56
	glucose	3
	eau ..... qsp	100 cm3
- CAZAL	acide citrique ..	2
	soude	0,80
	glucose	2
	eau ..... qsp	75 cm3

- Solution de l'Assistance Publique -

(acide citrique ... 1,66
(soude 0,60
(glucose 2
(eau ..... qsp 100 cm3

- Solution de l'American Red Cross -

(citrate de soude ... 1,33
(acide citrique 0,47
(dextrose 1,47
(eau .....qsp 75 - 125 cm3.

Certes, des progrès sont encore à réaliser au point de vue conservation, en particulier pour les leucocytes et les plaquettes qui sont encore toujours plus ou moins altérés.
Mais dans l'ensemble, ces solutions donnent d'excellents résultats et permettent l'utilisation du sang jusqu'à 20 jours après son prélèvement.

Il faut remarquer qu'elles contiennent toutes une quantité à peu près équivalente de citrate de soude, qui pour le mélange sang + solution dans les proportions couramment utilisées, donne une concentration de citrate voisine de 4 pour 1000 (soit environ 30 milliéquivalents d'acide citrique par litre de sang).
C'est une concentration relativement importante par rapport aux chiffres de la citratémie physiologique qui n'atteint pas 0,15 milliéquivalents par litre.
Elle est nécessaire pour assurer, de façon certaine, la non-coagulation du sang pendant un temps de conservation suffisamment prolongé pour être "utile".
Mais elle explique aussi que le problème du danger citrique, après avoir été résolu apparemment de façon favorable, ait pu être reposé récemment dans des circonstances un peu différentes.

En effet, les indications de la transfusion ont subi une évolution sensible surtout dans les dernières années, particulièrement à l'occasion de récents conflits. Cette évolution a porté surtout sur les posologies.

A la classique notion de transfusion adjuvante, réparatrice, d'indication médicale, qui reste parfaitement valable dans certaines anémies par exemple,

est venue s'ajouter celle, plus récente, de transfusion de remplacement, véritable thérapeutique d'urgence.
Certes, la compensation d'une spoliation sanguine par une transfusion est une des plus anciennes indications, mais elle n'était utilisée le plus souvent que

de façon retardée, pour aider la réparation d'un organisme qui avait déjà fait les frais de sa perte sanguine.

Dans les dernières années, plusieurs facteurs (étroitement liés entre eux d'ailleurs) sont intervenus pour modifier profondément la conception et la réalisation même de cette compensation :

- les progrès considérables de la technique chirurgicale et plus encore, peut-être, de la technique anesthésique, qui permettent des interventions majeures mais souvent au prix de pertes sanguines considérables ;

- le développement du machinisme dans la vie civile, et celui des armements militaires, ont fait apparaître des lésions traumatiques particulièrement complexes et graves que seules les maéliorations dans les méthodes de relève, de transport et de réanimation, empêchent d'être rapidement mortelles.

La compensation poids pour poids, parallèlement à la spoliation sanguine, et dans les meilleurs cas, simultanément, met ainsi en évidence la notion de transfusion massive, dont l'épithète s'applique peut-être plus au rythme et à la continuité qu'au volume même qui est assez diversement apprécié par les différents auteurs.

Un exemple frappant, et quasi expérimental en est réalisé par l'exsanguino-transfusion.

Ainsi conçue, la transfusion réalise souvent de véritables résurrections dans des cas apparemment désespérés. Mais elle peut parfois engendrer des incidents, voire même des accidents dramatiques d'un type un peu particulier et que l'état du malade ou du blessé ne suffit pas à expliquer à lui seul.

Le problème du danger d'un apport citrique important doit alors être posé à nouveau.

o ° o

Nous nous proposons, dans ce travail, d'étudier successivement :

= dans un premier chapitre, les avantages de l'emploi du citrate de soude.

Nous envisagerons là,

le mécanisme de la coagulation et la place importante qu'y occupe l'ion Calcium,

le mécanisme de l'action anticoagulante du citrate de soude,

et enfin, le métabolisme de l'ion citrique dans les conditions normales et pathologiques.

= dans un deuxième chapitre, les dangers auxquels expose l'emploi du citrate de soude.

- soit en solution pure : expérimentation animale et humaine ; dangers respectifs de l'anion citrique et du cation sodium ; retentissement secondaire sur l'équilibre électrolytique du sujet perfusé et surtout sur la calcémie.

Nous envisagerons ainsi deux problèmes différents : celui du "choc citrique" d'une part, celui de "l'intoxication citrique" d'autre part.

- soit mélangé au sang avec l'expérimentation et surtout les nombreuses observations cliniques.

= dans un troisième chapitre, nous essayerons de préciser pour le danger citrique, les limites de la place qu'il occupe parmi les autres accidents qui peuvent se voir au cours des transfusions massives.

= Enfin, nous serons amenés à conclure que si, théoriquement, le citrate peut être dangereux, en fait son emploi au cours de transfusions massives ne représente qu'un risque minime.

Ce risque est d'ailleurs facilement prévenu par l'emploi systématique de sels de calcium à doses convenables.

oOo

- CHAPITRE II -

LES AVANTAGES DU CITRATE DE SOUDE.

Le problème dominant de la conservation est d'inhiber la coagulation spontanée.

On connaît de multiples solutions à ce problème et si l'on utilise surtout le citrate de soude, c'est certes pour une grande part en raison de sa commodité et de son prix très modique, mais aussi parce qu'il s'agit d'un excellent agent anticoagulant.

Si le pouvoir inhibiteur du citrate de soude est connu depuis 1890 (ARTHUS et PAGES), le mécanisme de cette action n'est connu que de façon globale et fait encore l'objet de nombreuses études actuelles dont nous essayerons de faire une brève synthèse. Il nous paraît indispensable de rappeler auparavant très brièvement les phénomènes de l'hémostase spontanée, du moins dans sa phase purement plasmatique.

LA COAGULATION -

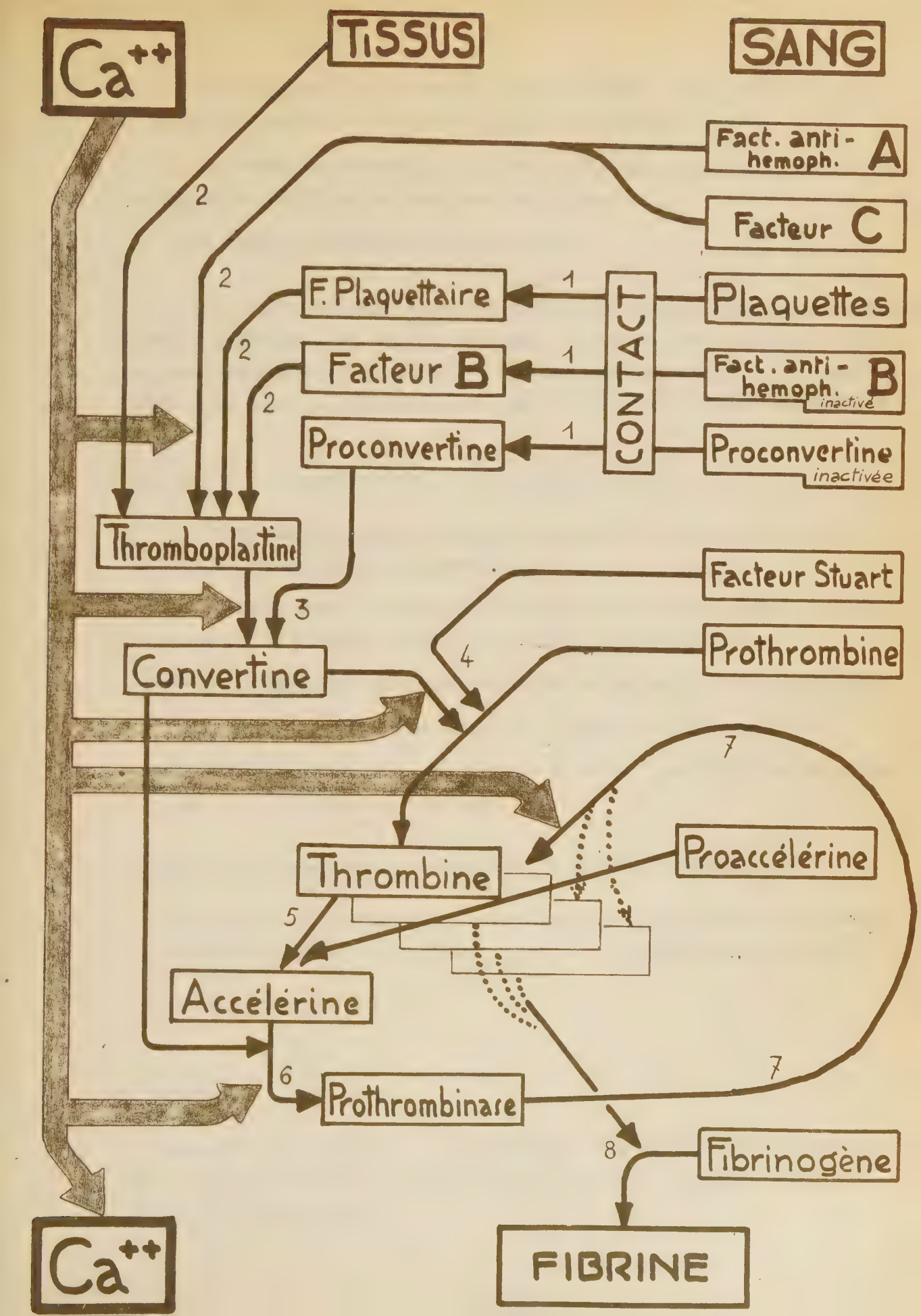
Sans entrer dans les détails complexes du système enzymatique qui préside à la coagulation du sang extravasé, nous ne retiendrons qu'un schéma sommaire destiné à mettre en évidence le rôle primordial du calcium comme catalyseur de plusieurs phases, et par là même le point d'impact du citrate qui l'inhibe.

Nous emprunterons à l'école d'OWREN, sa conception et la terminologie la plus communément admise actuellement en France.

Plusieurs processus successifs aboutissent, selon OWREN, à la formation du caillot (on les retrouvera numérotés sur le tableau ci-joint). On peut les grouper en trois phases :

1= La première phase est celle de la THROMBOPLASTINO-FORMATION -

1°) Au contact d'une surface de verre à charge électrique négative non siliconée), ou au contact d'une effraction tissulaire :


Ca++
TISSUS
SANG
Fact. anti-hemoph. A
Facteur C
F. Plaquettaire
Plaquettes
CONTACT
Facteur B
Fact. anti-hemoph. B
inactivé
Proconvertine
Proconvertine
inactivée
Thromboplastine
Facteur Stuart
Prothrombine
Convertine
Thrombine
Proaccélérine
Accélérine
Prothrombinase
Fibrinogène
FIBRINE
Ca++
1
2
3
4
5
6
7
8

- les plaquettes agglutinées en "clou de HAYEM", sont lysées et libèrent un facteur plaquettaire : la thromboplastine lipoïdique ;

- le facteur antihémophilique B est activé, alors qu'il est, dans le sang circulant, inactivé par un inhibiteur spécifique ;

- de même, la proconvertine est activée.

2°) La lésion tissulaire libère, à partir des tissus eux-mêmes, une thromboplastine directement active. Par ailleurs, le facteur plaquettaire et le facteur antihémophilique B s'unissent au facteur antihémophilique A du sang circulant pour former, en présence d'ion Ca^{++} , la THROMBOPLASTINE PLASMATIQUE.

2= Au cours de la deuxième phase, de THROMBINO-FORMATION,

3°) Cette thromboplastine complexe transforme, en présence d'ion Ca^{++}, la proconvertine activée en Convertine.

4°) La convertine, en présence d'ion Ca^{++} et du facteur Stuart, catalyse la formation de Thrombine naissante à partir de la Prothrombine.

5°) Cette Thrombine naissante transforme la proaccélérine en Accélérine.

6°) Accélérine, Convertine et ion Ca^{++} forment la Prothrombinase.

7°) Cette Prothrombinase, en présence d'ion Ca^{++}, accélère la transformation de la Prothrombine en THROMBINE.

3= Enfin, la dernière phase est celle de la FIBRINO-FORMATION :

8°) La quantité de thrombine devient rapidement suffisante pour engendrer la constitution d'un gel de FIBRINE à partir du Fibrinogène circulant.

o
o o

LE CALCIUM -

Cette simple énumération très schématique suffit néanmoins à objectiver le rôle majeur de l'ion Calcium qu'on retrouve présent à presque toutes les phases de la coagulation.

Cependant, il faut souligner d'emblée deux points particuliers :

- Le calcium n'est utilisable dans les différentes phases intermédiaires du cycle, que sous sa forme ionisée, seule active.

- Le calcium n'est en fait pas utilisé, mais agit comme un catalyseur des réactions, puisqu'il n'est pas consommé par elles et se retrouve intact à leur terminaison. Pourtant, cette activation catalytique est indispensable aux processus de la coagulation puisque, en son absence, la formation du caillot est très fortement inhibée, voire même totalement supprimée (STEFANINI).

Dans les conditions normales, l'organisme a des réserves calciques largement suffisantes pour subvenir aux besoins d'une éventuelle hémostase.

En effet, le calcium est très largement répandu dans l'organisme et son métabolisme, en étroite interdépendance avec celui du phosphore, est soumis à un triple contrôle rénal, osseux et parathyroïdien.

- Exogène, il est apporté par une alimentation moyenne, à la dose approximative de 500 à 700 milligrammes par jour, dont cependant la moitié seulement est absorbée par l'intestin grêle sous le contrôle de la vitamine D et va se fixer directement par voie sanguine sur le squelette.

- Endogène, d'origine osseuse uniquement. Le squelette qui fixe pratiquement toute la fraction calcique absorbée, libère de façon continue, une quantité équivalente de calcium qui maintient constamment la calcémie physiologique, mais ce caldium endogène est différent du calcium alimentaire.

La calcémie normale est à peu près constante, voisine de 100 milligrammes par litre de plasma. On sait actuellement que le calcium plasmatique total se subdivise en deux grandes fractions :

1 - Le calcium non diffusible, non ultrafiltrable, représentant près de la moitié du calcium total : c'est le calcium lié aux protéines suivant une relation d'équilibre :

$$\frac{(Ca^{++}) \times (\text{Protéines})}{\text{Protéinate de Ca}} = \text{Constante.}$$

HOWLAND, citant MAC LEAN et HASTINGS, exprime cette équation par la formule suivante :

$$Ca^{++} = \frac{\text{Ca Protidique}}{\text{Protéines}} \times 10^{-2,22}$$

2 - Le calcium diffusible, ultrafiltrable, comprend lui-même deux variétés :

- le calcium non ionisé, à l'état de sels organiques très peu dissociés : citrates, acétates et peutêtre aussi phosphates et carbonates (DASTUGUE). Cette fraction de calcium, sans rôle biologique précis, semble-t-il, peut être excrétée par le rein, à l'inverse du calcium protéinique et réalise ainsi un des éléments sur lesquels agit la régulation de la calcémie.

- le calcium ionisé, enfin, qui représente environ 45 milligrammes par litre, partie biologiquement essentielle car, on le reverra, à côté de l'effet catalyseur de la coagulation qu'on a envisagé, il joue un rôle certain dans l'élaboration du tissu osseux, dans la perméabilité des membranes cellulaires, dans l'excitabilité neuro-musculaire enfin où il semble favorisé par l'acidose et l'ion magnésium alors qu'il est contrarié par l'alcalose et les ions sodium et potassium. Il intervient encore très probablement dans de nombreux systèmes enzymatiques où il peut se comporter soit comme inhibiteur, soit comme accélérateur.

La fraction liée aux protéines et la fraction ionisée, sont en dépendance étroite l'une de l'autre, mais le rapport constant qui les lie peut varier sous de multiples influences et tout particulièrement suivant l'équilibre acido-basique du milieu intérieur.

L'alcalose favorise la fixation aux protéines alors que l'acidose la diminue , ce qui revient à dire, selon DASTUGUE, que pour une calcémie totale constante, il y a plus de calcium ionisé si le pH est plus acide et le taux de protéines plus bas.

Or, s'il est très facile de doser la calcémie totale de même que la fraction liée aux protéines d'après la protidémie totale, la fraction ionisée est (ou était jusqu'il y a peu de temps) pratiquement inaccessible à la mesure directe : il fallait employer des méthodes indirectes telles que

l'action sur le coeur isolé de grenouille (SAFFRAN et DENSTEDT) ou l'évaluation hypothétique par référence à des abaques tenant compte de la calcémie totale et de la protidémie (Nomogrammes de MAC LEAN et HASTINGS).
De ces méthodes, les unes, biologiques, étaient d'une extrême complexité, donc inutilisables dans la pratique courante ; les autres forçaient à postuler le parallélisme des variations des trois fractions du calcium, ce qui est pour le moins difficile à admettre sinon contraire à la réalité.

Récemment cependant, J.P. SOULIER et CROSNIER ont mis au point au Centre National de Transfusion, une méthode très intéressante basée sur l'emploi des résines capteuses d'ions :

- Un plasma normal est décalcifié par passage sur Amberlite IR 120 : il est alors rigoureusement incoagulable bien qu'il contienne, par ailleurs, tous les facteurs de la coagulation. On peut utiliser ce plasma comme un véritable réactif en faisant agir sur lui tout sérum dont on désire mesurer le taux de calcium ionisé : le sérum à tester est préalablement chauffé à 60° pendant 30 minutes pour inhiber les facteurs thromboplastiques. Le temps de coagulation obtenu avec ce sérum mis en présence du plasma amberlite et d'une solution connue de thromboplastine, est alors directement fonction de la teneur en calcium ionisé du sérum testé.

Cette méthode donne des chiffres normaux un peu supérieurs à ceux qu'on admettait classiquement : 55 à 60 milligrammes de calcium ionisé par litre de plasma, au lieu de 45.

Il faut insister sur le fait qu'il est d'une grande importance de pratiquer ces dosages de calcium, quelle que soit la méthode employée, le plus tôt possible après l'éventuelle cause de variation (telle une transfusion massive par exemple) car les modifications du calcium ionisé, comme on le verra d'ailleurs aussi pour le taux de la citratémie, sont extrêmement labiles, et en quelques heures seulement, il devient impossible de faire la preuve biologique d'un accident imputable à l'hypocalcémie (J.P. SOULIER et DORMONT).

En effet, les mouvements du calcium organique sont extrêmement rapides, comme l'ont montré SAFFRAN et DENSTEDT. Si la calcémie baisse, il y a appel de calcium à partir des réserves osseuses qui (contrairement à ce que l'on pourrait croire) sont très facilement mobilisables, ce qu'ont mis en évidence les études de FALKENHEIM, UNDERWOOD et HODGE avec du calcium radioactif.

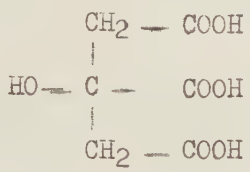
HOWLAND et Coll. admettent que la loi d'action de masse régit l'équilibre entre le calcium libre ionisé et le calcium osseux : si pour une raison quelconque le calcium sérique s'abaisse, il y a immédiatement mobilisation à partir de l'os. Si seule la fraction ionisée est diminuée, cette mobilisation de calcium osseux est précédée par l'ionisation d'une partie de la fraction non ionisée. De toute façon, ce mécanisme est rendu très vraisemblable par les constatations de nombreux auteurs : il est courant de remarquer, en effet, après l'injection de citrate, une nette élévation du calcium sérique total, fait en apparence paradoxal et qui ne s'explique que par la rapidité de mobilisation des réserves. C'est pourquoi HOWLAND nie l'existence d'accidents par hypocalcémie dus au citrate de soude, du moins dans les conditions normales.

o

o o

LE CITRATE DE SOUDE -

Le plus couramment utilisé est le sel trisodique de l'acide citrique :



Le mécanisme vraisemblable de son pouvoir anticoagulant n'est connu que depuis peu.

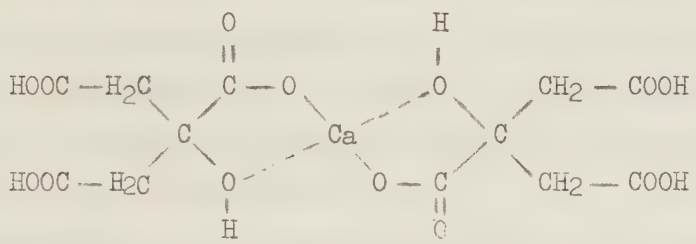
Classiquement en effet, on admettait que, mis en présence de sang, le citrate débarrassait celui-ci de son calcium ionisé en formant un citrate de calcium peu soluble, dans lequel le calcium est devenu "chimiquement" inactif (SABATTINI, 1901). Toutefois, le citrate de calcium, puisque peu soluble, devrait former un précipité, ce qu'on n'observe jamais dans la réalité. Cette absence de précipitation apparemment incompréhensible, serait liée au pouvoir inhibiteur des protéines plasmatiques qui la retardent.

SHELLING et NASLOW, puis, après eux, CHARONNAT et LECHAT, ont montré que, en fait, le calcium est très peu désionisé par le citrate puisqu'il passe entièrement sous forme ultrafiltrable, alors qu'avant l'injection de citrate, il était en grande partie lié aux protéines.

Aussi, avec CHARONNAT et LECHAT, DASTUGUE met-il en doute les notions classiques de décalcification et de désionisation, et donne la préférence à la notion de complexation qu'avaient déjà envisagée PINCUS, MAC LEAN et HASTINGS : le calcium lié auxprotéines est rapidement libéré de celles-ci mais, au fur et à mesure de sa libération, il est complexé par le citrate.

La formule de ce complexe, pour lequel les auteurs proposent le nom de calcio-citrate, est encore mal précisée, malgré les nombreuses études dont il a fait l'objet récemment, aussi bien au point de vue physico-chimique que biologique.

Pour CHARONNAT et LECHAT, la formule la plus vraisemblable lie le calcium à deux molécules d'acide citrique d'après le schéma suivant :



Cependant, DASTUGUE remarque que, comme tous les complexes calciques, celui-ci aussi est un complexe imparfait : la dissimulation du calcium n'est qu'incomplète ou temporaire. Ce fait expliquerait en partie la non survenue ou la disparition rapide des accidents toxiques si les doses ou les vitesses d'injection sont en-deçà des chiffres critiques. Par ailleurs, VALETTE et Coll. ont montré (avec le complexe Calcium - E D T A) que le calcium ainsi complexé reste partiellement ionisable au contact de certains tissus.

Le métabolisme de l'acide citrique est, lui aussi, à peu près élucidé et l'on sait qu'il interfère largement avec les métabolismes intermédiaires des glucides et des lipides.

La citratémie physiologique est remarquablement basse, de l'ordre de 3 à 10 milligrammes par litre de sang (ce qui représente environ 0,15 milliéquivalent). Toutefois, on a montré qu'elle est assez peu constante et susceptible de variations assez larges sans traduction clinique : elle a pu ainsi être chiffrée aux environs de 80 milligrammes, sans avoir amené d'altérations notables.

Ces variations physiologiques sont d'ailleurs de mécanisme mal connu. Elles ne correspondent pas toujours à des variations de l'élimination d'acide citrique par le rein.

La citraturie physiologique est à un taux 15 à 20 fois supérieur à la citratémie (OESTBERG et NATELSON). Lorsque la citratémie atteint un taux élevé, l'excrétion se produit à un rythme très rapide (de 10 minutes à 1/4 d'heure) et les variations expérimentales produites par des prises aussi bien orales que parentérales n'aboutissent jamais à des taux très élevés de citrate (du moins, dans les conditions normales, chez le sujet sain). C'est pourquoi WIENER et WEXLER pouvaient en 1949, affirmer qu'il est pratiquement impossible d'atteindre des doses capables d'avoir un retentissement dangereux.

C'est KREBS qui a démontré la part importante que prend l'acide citrique dans le métabolisme glucidique surtout à partir du stade pyruvique.

L'acide pyruvique est le résultat de la première phase anaérobie, dite fonctionnelle, de la dégradation du glycogène. Si l'anaérobiose se poursuit (par irrigation insuffisante du muscle par exemple), il y a formation d'acide lactique dont les 4/5 resynthétisent du glycogène.

Mais en phase aérobie (l'oxygène étant apporté par l'hémoglobine du sang circulant), l'acide pyruvique peut subir de multiples voies de dégradation, dont certaines utilisent des chaînons intermédiaires fournis par les métabolismes lipidique et protidique.

Très schématiquement, la voie principale du catabolisme de l'acide pyruvique réalise un cycle que KREBS avait décrit d'abord sous le nom de cycle citrique.

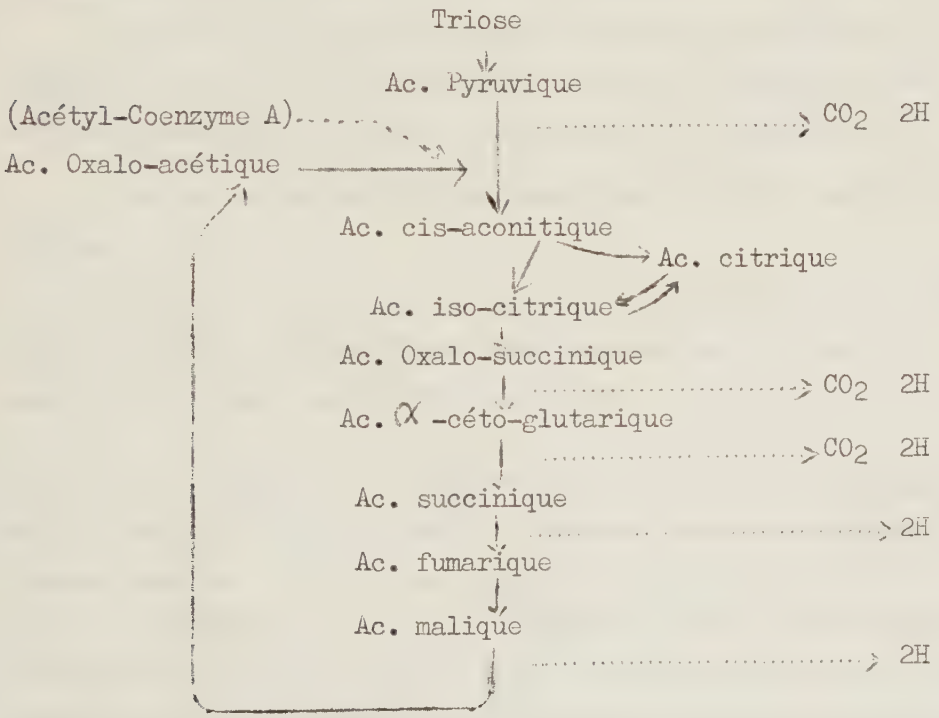
Ce cycle débute par l'acide oxalo-acétique, dont la forme énolique grâce à l'Acétyl-Coenzyme A, accepte une molécule d'acide pyruvique pour donner l'acide oxalo-citraconique, très instable, facilement oxydé. Après oxydation et décarboxylation, celui-ci se transforme en acide cis-aconitique, premier chaînon du "système citrique".

L'acide cis-aconitique, molécule non saturée, peut donner par hydratation soit de l'acide citrique, soit de l'acide iso-citrique : le passage de l'un à l'autre est très facile, car toutes ces réactions sont réversibles, sous l'influence d'une aconitase.

Contrairement à l'opinion initiale de KREBS, ce n'est pas l'acide citrique, mais l'acide iso-citrique, qui continue le cycle, car le reste de celui-ci suppose une constitution asymétrique de la molécule (qui n'est pas le fait de celle de l'acide citrique que l'on a vue plus haut).

Sous l'influence d'une citrico-déhydrase, la fonction alcool secondaire de l'acide iso-citrique est oxydée, ce qui donne l'acide oxalo-succinique, acide β-cétonique très instable, facilement décarboxylé, on passe ainsi d'un triacide à 6 atomes de Carbone (en C6), à un diacide (en C5), l'acide α-céto-glutarique. Une oxydation et une nouvelle décarboxylation aboutissent à partir de l'acide α-céto-glutarique à l'acide succinique, terme initial d'un autre cycle dit des diacides en C4 de SZENT-GYORGYI : l'acide succinique y est successivement transformé en acide fumarique, puis en acide malique qui aboutit finalement à la reconstitution d'une molécule d'acide oxalo-acétique capable de redémarrer le cycle de KREBS.

Ainsi, grâce au cycle de KREBS, véritable "machine à oxyder l'acide pyruvique", une molécule de cet acide est entièrement dégradée en 3 molécules de Gaz Carbonique et 5 paires d'atomes d'Hydrogène. L'hydrogène ainsi libéré est repris dans le cycle de SZENT-GYORGYI qui pour certains auteurs fait partie intégrante du cycle de KREBS.



CYCLE ISO-CITRIQUE (OU TRICARBOXYLIQUE) de KREBS
(d'après POLONOWSKI)

BREUSCH a montré qu'en fait, le cycle tricarboxylique de KREBS n'est probablement pas la voie primordiale du métabolisme glucidique mais qu'il revêt, par contre, une importance considérable dans le métabolisme lipidique :

La Citrogénase contenue dans le parenchyme rénal catalyse la formation et l'utilisation de l'acide citrique à partir de l'acide oxalo-acétique et des chaînons terminaux des acides β -cétoniques.

Ainsi, vis-à-vis du cycle citrique, existe-t-il une véritable compétition entre les dérivés glucidiques pour lesquels il est essentiellement transporteur d'hydrogène, et les dérivés lipidiques pour lesquels il est accepteur de chaînons acétiques. Ce qui revient à dire, que le cycle citrique est le lieu de rencontre des grandes voies métaboliques des glucides et des lipides, dont le carrefour est formé essentiellement par l'acide oxalo-acétique.

Ces phénomènes complexes et, en fait, relativement lents, sont accomplis à peu près dans tout l'organisme, mais il faut faire une place toute particulière :

- au foie, véritable centrale du métabolisme glucidique et lipidique. MOLLISON a montré qu'un foie isolé est capable d'épurer un liquide de perfusion de tout son acide citrique en un seul passage, dans la proportion de 100 à 1 ;

- au muscle, où ces réactions semi-lentes aboutissent à la recharge de l'adénosine-diphosphate, radical de transport énergétique seul capable de libérer de façon instantanée l'énergie nécessaire à la contraction ;

- au squelette, qui met en réserve une certaine quantité de citrate de calcium ;

- plus accessoirement, au cerveau et surtout au rein qui détient la majeure partie du stock de citrogénase, et d'autre part est seul capable de concentrer et d'éliminer l'acide citrique.

Pour en terminer avec l'acide citrique, il faut souligner les besoins importants qu'en a l'organisme pour ses dépenses de fonctionnement et d'anabolisme. D'autre part, le fait que les réactions cycliques qui utilisent l'acide citrique, soient des réactions lentes met en évidence cette notion fondamentale que le citrate n'est que peu toxique à doses moyennes, mais qu'il le devient si son rythme d'injection dépasse les possibilités de catabolisme ou d'excrétion de l'organisme.

Cependant, il faut aussi remarquer que, lorsque l'on conserve du sang sur A.C.D., on emploie des doses déjà très importantes de citrate : ainsi, un flacon de sang conservé de 500 centimètres cubes contient environ 2 grammes d'acide citrique, soit une concentration de 30 milliéquivalents par litre.(Nous rappelons ici que la citratémie physiologique est d'environ 0,15 milliéquivalent)

Il est certain que, grâce à cette concentration de 4 pour 1000, on obtient avec certitude l'incoagulabilité du sang à conserver (qui serait déjà obtenue à la concentration de 0,5 pour 1000, largement suffisante selon CLIFFTON).Mais, injecter cette solution concentrer pourrait, théoriquement, complexer une grande partie du calcium ionisé de l'organisme du sujet perfusé. Certes, le citrate injecté avec le sang diffuse rapidement dans l'organisme : on connaît cependant assez mal cet espace de diffusion instantanée du citrate et on ne peut qu'estimer (DUCROT) qu'elle se fait probablement dans la totalité de l'eau extra-cellulaire (soit environ 22% du poids corporel), à une vitesse qui reste encore inconnue à l'heure actuelle.

Là encore, si la dose injectée revêt une importance considérable comme on l'a déjà vu, c'est surtout le rythme d'injection qui va régler l'élévation de la citratémie.

Diffusion, métabolisme et excrétion, le citrate n'échappe pas au sort de tout produit injecté dans l'organisme, et HOWLAND a montré qu'en fait, même à des vitesses d'injection très importantes, de l'ordre de 8 mg/kg/minute, la flèche d'hypercitratémie peut monter à un niveau très élevé mais, dans les conditions physiologiques, redescend très rapidement, en 40 à 90 minutes.

Cependant, dans certaines circonstances pathologiques, cette hypercitratémie se prolonge anormalement :

- L'état de choc, avec son ralentissement de la circulation périphérique, qui nuit à la diffusion du citrate, avec même pour certains auteurs, parfois une véritable exclusion hépatique et rénale temporaire, diminue d'autant la capacité de métabolisme et d'excrétion ;

- L'insuffisance hépatique aiguëqu'on peut voir par exemple au cours des cirrhoses décompensées, où parfois la poussée de décompensation s'est manifestée par une grande hémorragie digestive, indication urgente de la transfusion ;

- L'insuffisance rénale, surtout aiguë qui annihile les possibilités d'excrétion du citrate, alors qu'elle une des indications du rein artificiel.

- L'hypothermie provoquée, qui diminue considérablement la vitesse des réactions métaboliques de l'organisme.

On retrouve là la deuxième notion fondamentale : à côté de l'injection massive à rythme élevé, on peut voir se constituer une hypercitratémie avec ses éventuelles conséquences, lorsque les capacités cataboliques de l'organisme sont diminuées.

o
o o

- CHAPITRE III -

LES INCONVENIENTS DU CITRATE DE SOUDE.

Même en dehors de son action sur la coagulation, l'acide citrique et ses sels sodiques sont connus et utilisés depuis fort longtemps en thérapeutique. Nous ne ferons que rappeler qu'il a été employé par voie digestive pour ses propriétés eupeptiques, et comme alcalinisant général, dans la solution de BOURGET citratée, par exemple. RIVIERE avait mis à profit ses qualités anti-émétisantes dans sa deuxième solution. Si, employé dans ces indications digestives, il s'est montré d'une efficacité plus que contestable, en revanche, et c'est assez compréhensible, il n'a jamais donné lieu à des phénomènes toxiques.

Il n'en a plus été de même, lorsqu'on a voulu l'administrer par voie parentérale :

- pour les artérites, COURBIN injectait 5 à 10 cc de citrate à 20 %, mais il insistait sur la bénignité des incidents qu'il constatait ;

- pour les lithiases rénales calciques, où KISSEN, SCOTT et SHORR avaient remarqué une diminution de la citratémie et de la citraturie et espéraient solubiliser le calcium en donnant de l'acide citrique et en en favorisant l'élimination urinaire par l'administration concomitante d'oestrogènes ;

- par contre, NORMET attendait du citrate de soude, un effet hémostatique et hématopoïétique. Il utilisait ainsi, un sérum comprenant, à côté du citrate de soude à la concentration de 50 pour 1000, du citrate de manganèse (1 pour 1000) et de magnésium (20 pour 1000) associés à du tartrate ferrico-potassique (3 pour 1000). La dose optimum se situait entre 5 et 20 centimètres cubes par voie intraveineuse. Nous n'avons pas trouvé de relation précise d'accidents directement imputables à cette solution, et cependant, c'est bien NORMET qui, en 1924, semble avoir, un des premiers, attiré l'attention sur des phénomènes toxiques possibles, que d'ailleurs lui-même attribuait plutôt à l'ion sodium qu'à l'ion citrique.

Le citrate de soude peut certainement se révéler toxique, et cette toxicité est connue depuis longtemps puisque MITSCHERLICH la signalait déjà dès 1846. Mais ce n'est qu'à partir de 1927 avec GOIA et PETRI, que les études pharmacolo-

giques sont entrées dans une phase active. Ces deux auteurs injectaient chez des volontaires, des doses de 3 à 6 grammes de citrate de soude en solution à 30 % par voie intra-veineuse :

Dans la majorité des cas, ils purent ainsi constater une série de réactions presque immédiates, surtout d'ordre circulatoire :

- pâleur du visage,
- sensation d'angoisse intense,
- sécheresse de la langue et de la cavité buccale,
- douleurs des extrémités et sensation très particulière de rigidité des membres.

Ces phénomènes disparaissaient en quelques minutes.

Mais, pour intéressantes qu'elles soient, en objectivant directement la toxicité du citrate, ces expériences sont néanmoins sans valeur puisqu'on ne sait, ni de quel citrate il s'agit, ni à quelle vitesse il était injecté. Toutefois, GOIA et PETRI en avaient retiré certains enseignements d'ordre hématologique, en montrant :

- que les globules rouges n'étaient modifiés ni en nombre ni en morphologie ;

- que, par contre, les leucocytes et les plaquettes pouvaient, quoique inconstamment, être temporairement diminués;

- qu'enfin, et ce fait semble confirmer l'hypothèse de NORMET, le temps de coagulation, après une courte phase d'allongement, était par la suite considérablement diminué, et ceci, de façon prolongée.

Les premières expériences valables sont relativement récentes, puisqu'elles datent de 1950. Il est d'ailleurs remarquable de constater que c'est de façon indirecte que CHARONNAT et LECHAT ont été amenés à définir les paramètres de la toxicité du citrate puisque, en fait, ils effectuaient des contrôles sur les solutions anticoagulantes, à la recherche de pyrogènes. Ces contrôles pharmacologiques étaient effectués sur le lapin, auquel on injectait dans la veine marginale de l'oreille, une solution aqueuse de citrate trisodique aux concentrations et aux vitesses qui sont imposées d'habitude pour ces essais.

Ils purent ainsi définir huit stades successifs, apparaissant dans un ordre à peu près constant, permettant, dans une certaine mesure, de chiffrer le degré de l'intoxication par rapport aux doses employées et à leur rythme d'injection.

a - secousses de la tête, puis tremblement généralisé

b - cris, qui peuvent n'apparaître que plus tardivement

c - convulsions, dont le début est pratiquement toujours marqué par un saut brutal avec inversion de la courbure normale du sujet

d - mouvements de pédalage, prédominant aux membres postérieurs

e - exophtalmie

f - dyspnée, prenant rapidement un rythme de Cheynes-Stockes

g - ouverture démesurée de l'orifice buccal, avec salivation abondante, suivie très rapidement du relâchement des sphincters

h - enfin arrêt respiratoire, suivi de près de l'arrêt cardiaque.

Ces données cliniques prennent toute leur importance quand on les compare aux données numériques des expériences : en effet, elles objectivent de façon manifeste la notion dominante du rythme d'injection qu'on va retrouver maintenant tout au long de l'expérimentation et de la physio-pathologie des accidents chez l'homme.

En effet, pour ne retenir que les résultats les plus démonstratifs chez un lapin de trois kilogrammes,

- on peut injecter 237 milligrammes par kilog. si l'on répartit la dose en trois injections étalées sur cinq minutes. L'animal survit constamment, mais arrive le plus souvent au stade f, dyspnéique ;

- une dose de 357 mg/kg n'entraîne que quelques convulsions (stade c) si on la répartit en 5 injections sur une durée de deux heures ;

- par contre, on tue régulièrement l'animal avec une dose de 393 mg/kg si on la fait en 2 injections de 30 secondes à 10 minutes d'intervalle.

- inversement, on peut monter jusqu'à 792 mg/kg, voire même jusqu'à 880mg/kg, en ne provoquant guère que des réactions respiratoires si l'on répartit également ces doses sur une durée d'au moins deux heures.

Pour plus de netteté, retenons seulement les chiffres extrêmes :

215 mg/kg	en	30	secondes	=	mort
880 mg/kg	en	2	heures	=	troubles respiratoires seulement.

Conclusion : Il est vain d'indiquer une dose toxique si on ne précise pas en même temps le rythme de l'injection et la concentration du produit.

C'est pourquoi l'expérimentation de WASSENER en 1952 ne peut apporter de renseignement fondamental :

En effet, WASSENER, utilisant le chien comme animal test, avait défini quatre stades de phénomènes, dont il avait extrapolé les doses dangereuses pour l'homme:

1 - Stade de tolérance, pour une dose de 0,08 à 0,5 gramme/kg, soit environ 15 grammes pour un chien d'une vingtaine de kilogs, et 35 grammes pour un homme de 70 kilogs.

Au cours de cette phase, en principe, aucun retentissement clinique. Cependant, très souvent, on peut noter déjà une légère diminution de la température cutanée, et biologiquement, une augmentation de la réserve alcaline.

2 - Stade toxique initial, pour des doses de 15 à 25 grammes chez le chien, (moins de 60 grammes chez l'homme) apparaissent chez l'animal des secousses fibrillaires, une accélération des rythmes respiratoire et cardiaque, avec extrasystoles.

3 - Stade toxique franc, correspondant à des doses comprises entre 25 et 30 grammes pour le chien (60 à 70 grammes chez l'homme) : nette hypothermie cutanée, arythmie cardiaque, contractures musculaires prédominant sur les extenseurs, et biologiquement, augmentation du sodium et du calcium sanguins. Ces troubles nets prennent parfois une allure dramatique, mais restent néanmoins réversibles.

4 - L'intoxication mortelle n'est obtenue qu'à des doses supérieures à 30 grammes chez le chien (70 grammes chez l'homme, soit environ 1 gr par kg). Elle est marquée par la disparition des contractures et surtout, WASSENER y insistait beaucoup, par l'arrêt cardiaque avant l'arrêt respiratoire.

Si ces résultats paraissent de grande importance, ils n'ont en fait que peu de valeur puisqu'on ne sait rien du rythme d'injection, et quand WASSENER conseille de ne pas dépasser chez l'homme des doses de 0,4 à 0,6 gramme par kg, il est bien évident que cette recommandation est parfaitement inutilisable. Cependant par comparaison avec les résultats d'ADAMS, on peut penser que l'unité de temps est vraisemblablement la minute.

Autrement plus précises en effet, et plus directement applicables à la clinique humaine, sont les études d'ADAMS, THORNTON, ALLEN et GONZALES, qui, dès 1944, avaient mis l'accent sur l'importance du facteur temps :

Sur trois lots de chiens différents, on réalisait à des vitesses différentes, des injections variant en gros de 0,20 à 1 gramme par kg de citrate de soude en solution :

- Dans le lot A, où les chiens recevaient de 0,18 à 0,25 g/kg, 2 chiens sur 5 mouraient quand l'injection était réalisée sur une période de 2 à 10 minutes.

  1 chien sur 4 mourait quand l'injection était plus lente, de 11 à 20 minutes.

- Dans le lot B recevant de 0,20 à 0,40 g/kg, à une vitesse de 13 à 30 minutes, tous les chiens étaient tués.

- Dans le lot C recevant de 0,40 à 1 g/kg, à une vitesse de 18 à 33 minutes, tous les chiens étaient tués.

Dans tous les cas, la mort était précédée de modifications tensionnelles brutales, de modifications respiratoires et surtout cardiaques.

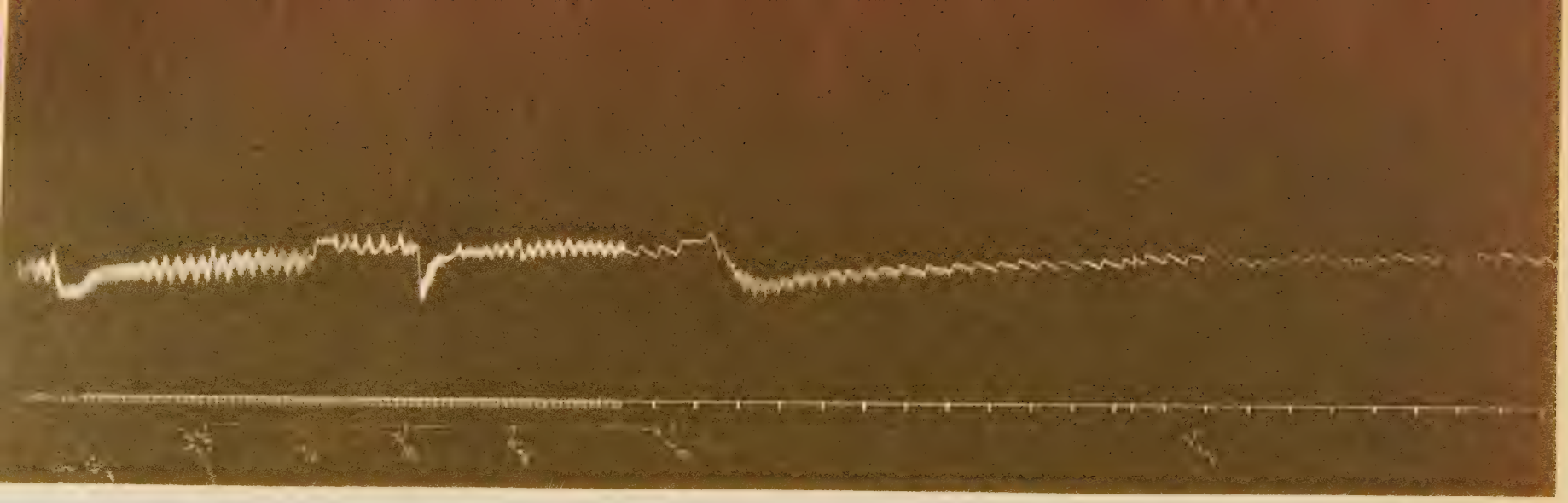
ADAMS, comme WASSENER, insiste sur le fait que les modifications cardiaques précédaient toujours celles du rythme respiratoire. La mort survenait enfin au milieu de convulsions tétaniformes.

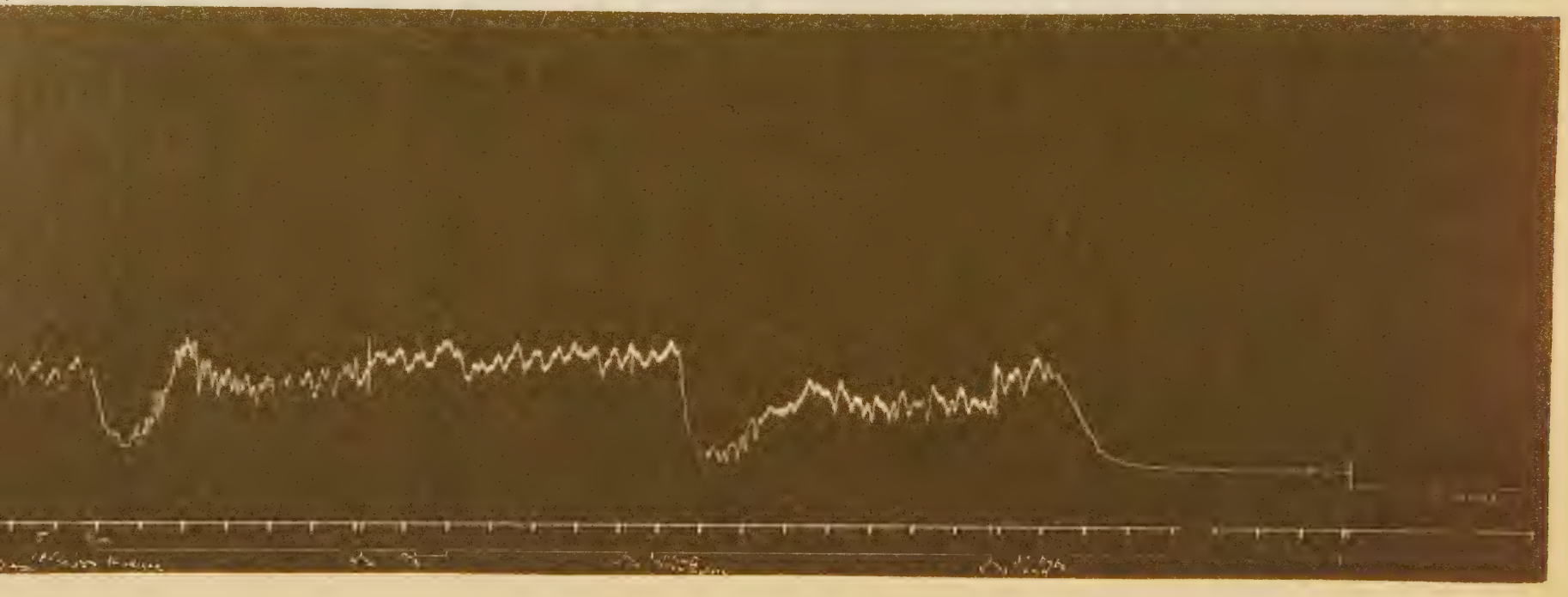
De ces résultats, on peut conclure, comme le fait TZANCK, que la zone de tolérance se situe pour le chien aux environs de 250 mg/kg pour une injection pratiquée en 20 minutes, soit 12,5 mg/kg/minute (rappelons qu'en thérapeutique humaine, une transfusion de 1 mg/kg/minute représente 1250 centimètres cubes à l'heure, limite inférieure du risque toxique selon YENDT).

o

o o

Une fois admise la toxicité propre du citrate de soude, objectivée par les expériences précédentes, la question qui se pose immédiatement est de savoir lequel des deux radicaux porte la responsabilité, l'ion citrique ou l'ion sodium ?





On a vu qu'en 1924 NORMET et, à sa suite, GOIA et PETRI en 1927, avaient cru pouvoir incriminer le sodium auquel ils attribuaient une action irritante sur le système nerveux sympathique.

Des multiples expériences qui ont suivi, tendant à prouver ou à infirmer ce rôle toxique du sodium, nous ne retiendrons que les plus frappantes.

En 1948, les auteurs américains GRUBER et HALBEISEN, grâce à une expérimentation menée de façon très précise sur le lapin, le rat et la souris, pouvaient attribuer une toxicité équivalente à l'acide citrique et aux citrates mono, di et trisodiques. Leurs résultats, exprimés dans une statistique rigoureuse, prennent une valeur considérable du fait qu'ils sont donnés non pas en fonction des doses absolues, mais d'après l'équivalence chimique. Quoi qu'il en soit, la toxicité du sodium était ainsi éliminée de façon quasi absolue.

Mêmes résultats tendant à incriminer directement le radical citrique et non le sodium, de la part de DUCHESNE enregistrant les variations tensionnelles succédant à des injections de citrates mono, di et trisodiques chez le chien (Expérimentation du Laboratoire du Val de Grâce, 1956). Avec l'aimable autorisation de leur auteur, nous reproduisons ici deux courbes particulièrement démonstratives, qui objectivent parfaitement que les variations tensionnelles sont pratiquement identiques, quelle que soit la forme du citrate employé : mono, di ou trisodique. Par ailleurs, alors que la chute tensionnelle provoquée par le citrate est franche, elle est pratiquement négligeable avec une injection témoin de chlorure de sodium. Il s'agit donc bien d'un rôle propre de l'ion citrique, d'autant que, pour rendre l'expérience plus probante, l'auteur s'est arrangé pour que les injections de citrate et de chlorure apportent exactement la même quantité de sodium.

Autre confirmation, fortuite d'ailleurs, mais qui n'en est pas moins démonstrative : en 1950, du fait des hostilités, les Japonais manquaient de citrate pour la conservation du sang. Ils durent alors rechercher des solutions de remplacement, et H. et M. IJIMA découvrirent que le bicarbonate de soude est au moins aussi anticoagulant que le citrate et que, de plus, il n'expose pas aux mêmes accidents toxiques. Toutefois, au cours de leurs expériences pharmacodynamiques, ils purent voir apparaître d'autres accidents, en rapport probablement avec les injections massives d'ion bicarbonate, dont on sait le rôle primordial dans l'équilibre acido-basique de l'organisme.

Enfin CHARONNAT et LECHAT, dans le cadre d'une étude plus générale sur les chocs provoqués par les injections de divers produits à dose massive par voie intra-veineuse, ont été amenés, en 1951, à s'attacher plus particulièrement aux citrates, du fait du choc particulier qu'ils entrainent.

Par des comparaisons systématiques avec d'autres sels sodiques utilisés en solution de concentration moléculaire équivalente au citrate trisodique officinal, ils ont pu attribuer le rôle toxique

- non seulement avec certitude à l'anion citrique
- mais aussi à la coexistence dans la molécule de l'acide citrique d'une fonction alcool et de trois fonctions acides.

La suppression de la fonction alcool, comme dans la molécule de l'aconitate de sodium, ou son blocage, comme dans celle de l'acétyl-citrate, diminue déjà considérablement l'effet toxique, qui disparaît pratiquement totalement pour la molécule de diméthyl-citrate, où seule une fonction acide reste libre.

Le tableau p.25, que nous devons à l'obligeance de Monsieur LECHAT, reproduit une partie des résultats de ces expériences, et objective parfaitement que la crise est liée à certains anions (d'ailleurs la crise citrique reste très spéciale et les autres ne lui ressemblent que de très loin). D'autre part, la vitesse d'injection est le facteur de loin le plus important.

Quant aux autres sels, certains ne donnent jamais de crise, comme iodure, benzoate, salicylate, para-amino-salicylate, gentisate ou campho-sulfonate ; d'autres, tels que le fluorure, l'acétate ou le tartrate peuvent donner des crises quand les conditions d'injections sont"suffisantes" mais ces crises ne se déroulent pas du tout de la même façon que la crise citrique, et comportent toujours de nets caractères spécifiques :

- troubles parétiques pour le fluorure,
- cris prolongés pour le tartrate,
- raideur généralisée et hyperpnée pour l'acétate.

Cependant, malgré ces résultats apparemment formels, LABORIT met au contraire l'accent sur les dangers du sodium apporté au cours de certaines transfusions massives, à un organisme que la spoliation a mis en état "d'atonie par épuisement". Le sang conservé contient non seulement son sodium endogène, mais en plus une quantité non négligeable de sodium exogène, celui de la solution anticoagulante.

EXPERIMENTATION DE CHARONNAT ET LECHAT

Sel de Sodium	mg/kg Sel anhydre	Pourcentage de la Sol. en Sel anhydre	Durée en Secondes de l'injection	Résultat immédiat
Citrate (1)	26	7,1	2	Début crise
(2)	150	7,1	30	Toujours crise parfois mort.
(3)	600	21,4	30	MORT rapide
Chlorure (1)	117	5,8	20	Pas de crise
(2)	351	17,5	30	Pas de crise
(3)	351	17,5	15	DEBUT crise
(4)	351	17,5	5	Saut brusque. MORT rapide
Bromure	206	10	20	Accél. resp.
Sulfate (1)	568	14,2	30	Pas de crise
(2)	568	14,2	15	CRISE
Phosphate (1)	60	2	30	Pas de crise
(2)	145	4	30	Agitation. Cris. Paralysie train post.
Oxalate (1)	56	1,87	30	Pas de crise
(2)	110	3,74	45	FORTE crise MORT en 3.4 minutes

Si on admet avec LABORIT, que l'intensité du potentiel d'action cellulaire est proportionnelle à l'importance du courant d'ions sodium à travers la membrane cellulaire, on admet aussi, qu'apporter un excès de sodium dans les espaces extra-cellulaires, peut entraîner une dépolarisation de la cellule, qui va se manifester entre autres sur les cellules des fibres lisses des muscles vaso-moteurs, et s'objectiver ainsi par des variations tensionnelles. Pour reprendre avec lui l'image frappante de HODGKIN, on comprend alors que la "pompe à sodium" que représente la cellule, est obligée de travailler d'autant plus intensément que la concentration sodée extra-cellulaire est plus forte.

Mise à part cette objection qu'engendre une conception particulière du métabolisme cellulaire, on arrive cependant à affirmer que c'est l'ion

citrique qui supporte en fait la majeure partie, sinon la totalité des responsabilités dans les incidents survenant au cours des injections massives.

Reste alors à préciser, si c'est possible, s'il s'agit d'une toxicité propre de l'anion citrate, ou si les phénomènes engendrés par l'injection ne sont que les témoins d'une action indirecte sur l'équilibre humoral, et en particulier l'équilibre calcique.

Il semble bien qu'à la lumière de toute la série d'expérimentations que nous venons de voir, on soit en fait amené, sinon à donner une responsabilité égale à ces deux mécanismes, direct et indirect, du moins à ne pas méconnaître l'un des deux.

Il est certain que le citrate injecté, soit isolément, soit en tant qu'anticoagulant avec le sang, est capable de complexer tout ou partie du calcium ionisé, ce qui peut, malgré l'extraordinaire rapidité de mobilisation des réserves calciques, entraîner des troubles essentiellement de la dynamique cardiaque et de l'excitabilité neuro-musculaire. Si cette hypothèse semble trouver une confirmation éclatante dans nombre d'expériences que nous aurons l'occasion de revoir, par contre, il apparaît, surtout grâce aux travaux de CHARONNAT et LECHAT, que la calciprivation ne résume pas entièrement la physio-pathologie du choc citrique.

En effet, ces deux auteurs ont constaté le phénomène suivant, au cours d'une expérience facilement réalisable et pratiquement toujours avec le même succès :

- le lapin de 2,5 kgs environ, est toujours tué par une injection intra-veineuse de 7 cc de solution à 10% de citrate trisodique officinal, effectuée en 30 secondes.
- si dans la même seringue, et pendant le même temps de 30 secondes, on injecte en plus 7 cc de chlorure de calcium officinal à 10% le lapin survit constamment et ne manifeste qu'un court instant d'immobilité aussitôt après l'injection.

Jusque là, rien de troublant, du moins en apparence : déjà HEDON en 1917 savait que le chlorure de calcium peut être utilisé comme un véritable antidote du choc citrique ; et on sait à l'heure actuelle que le calcium de ce sel reste sous une forme très fortement ionisée : on apporte

ainsi assez de calcium pour pallier les effets du citrate de soude.

- beaucoup plus difficile à comprendre, est le fait que, à lui seul, le chlorure de calcium, injecté à la même dose (7 cc. de solution à 10%) et à la même vitesse (30 secondes) tue aussi régulièrement un lapin de 2,5 kgs, et dans un tableau qui ressemble à s'y méprendre à celui que provoque l'injection équivalente de citrate trisodique. La crise convulsive ainsi réalisée, ne peut plus, de toute évidence, être rapportée à la diminution des ions calcium du sang de l'animal d'expérience.

Mais affirmer ainsi que ce n'est pas uniquement la calciprivation qui est responsable des troubles, ou, en d'autres termes, qu'il ne s'agit pas seulement d'une toxicité indirecte, revient à dire que l'anion citrate est doué d'une toxicité propre. Cette proposition apparemment naïve, entraîne immanquablement l'hypothèse d'une dualité des dangers du citrate de soude :

il existerait ainsi

- d'une part, ce qu'on pourrait appeler un "choc citrique" lié à la toxicité propre de l'ion citrique, mais qui ne peut se voir qu'à titre expérimental : en effet, l'apparition de ce choc suppose des doses énormes, et un simple calcul pour l'expérience de CHARONNAT et LECHAT, que nous venons de relater, objective que pour un homme d'une soixantaine de kilogs, il faudrait pour réaliser la même épreuve, injecter 0,35 litre à la minute (soit près de 21 litres à l'heure de la solution citratée seule). Les transfusions les plus massives n'ont encore jamais atteint ce rythme impressionnant.

Ce choc aurait lui-même un mécanisme complexe, associant à la toxicité biologique, le danger purement physique de l'injection, tenant à la fois au rythme énorme et à la dose massive d'un produit à forte concentration.

Quelle que soit l'importance relative de ces divers facteurs, il n'en reste pas moins que la caractéristique principale de ce choc est son extraordinaire brutalité et son collapsus cardio-vasculaire majeur. On en reverra les critères différentiels d'avec les autres chocs toujours d'après les travaux de CHARONNAT et LECHAT.

- d'autre part, l'intoxication citrique proprement dite théoriquement moins brutale, qui serait la conséquence des doses de citrate utilisées plus ou moins couramment en pratique transfusionnelle et qui relèverait, elle, de la calciprivation essentiellement. Elle serait évidemment d'autant plus brusque et d'allure d'autant plus dramatique, que les doses employées et surtout leur rapidité d'injection sont plus grandes.

Distinction peut-être artificielle puisque le choc ne représente que le degré le plus aigu de l'intoxication, mais qui a l'avantage cependant, de délimiter les conditions d'apparition un peu différentes :

- au laboratoire, avec des solutions pures de citrate
- en clinique humaine, lors de certaines transfusions.

o
o o

LE CHOC CITRIQUE -

Il nous retiendra peu, du fait du caractère absoluùent exceptionnel des données numériques nécessaires à son apparition.

Mais comme nous l'avons vu plus haut, CHARONNAT et LECHAT ont, par leurs études comparatives, objectivé que le choc citrique est bien spécial et ne ressemble pas du tout, en particulier aux crises provoquées par les anions des autres sels de sodium. Aucun d'eux, en effet, ne donne cette série stéréotypée de phénomènes cliniques, ni les trémulations post-mortem prolongées si spéciales, ni enfin, cette extraordinaire congestion viscérale diffuse, mais surtout pulmonaire, qu'on découvre à l'autopsie de l'animal.

Voulant pénétrer plus loin dans la physio-pathologie de ce syndrome, ils l'ont comparé systématiquement aux autres chocs connus en pathologie aussi bien humaine qu'animale.

- Le choc anaphylactique -

Le choc anaphylactique provoqué chez le lapin a ainsi de très nombreuses analogies avec le choc citrique, analogies purement cliniques mais :

- ses conditions de survenue sont très différentes : nécessité d'une injection préparante, suivie d'un temps assez long, avant l'injection secondaire

déclenchante, alors que le choc citrique survient dès la première injection si les paramètres de celle-ci sont suffisants;

- le choc citrique ne s'accompagne pas de l'hypothermie si caractéristique du choc anaphylactique ;

- le choc citrique n'est, contrairement au choc anaphylactique, nullement empêché par les anesthésiques généraux, les inhibiteurs centraux ou les parasympatholytiques ;

- seul, parmi les vaso-dilatateurs, le nitrite d'amyle protège, encore qu'inconstamment, l'animal contre le choc citrique ;

- enfin comme on l'a vu, le chlorure de calcium, qui a une action protectrice quasi spécifique contre le choc citrique, n'a qu'une action très discutable dans le choc anaphylactique. Par contre, les sels de magnésium, utiles dans le choc anaphylactique, sont sans effet sur le choc citrique.

- Le choc pentétrazolique -

Le choc pentétrazolique déclenché par l'injection de cardiazol a, lui aussi, quelques analogies cliniques, mais les anti-convulsifs ne protègent jamais contre le choc citrique.

Enfin, les auteurs ont surtout insisté sur le choc acétyl-cholinique car il semble en tous points superposable au choc citrique, du moins sur l'animal entier. Mais des expériences plus précises sur l'intestin isolé de cobaye ont montré que si les effets restent identiques, on n'obtient pas pour le citrate, la même protection par l'atropine que pour l'acétyl-choline. Donc, malgré cette similitude, il semble bien que le choc citrique ne soit pas dû à la libération d'acétyl-choline.

Ainsi, on peut certainement, avec CHARONNAT et LECHAT, identifier un authentique choc citrique, mais il faut reconnaître que son mécanisme reste très mystérieux et difficile à classer parmi les notions déjà connues des autres chocs.

o o o

L'INTOXICATION CITRIQUE -

Elle est, en fait, une forme atténuée du choc précédemment décrit mais alors que dans le choc, la responsabilité de la mort est certainement partagée entre la toxicité propre de l'anion (voire même, peut-être aussi, celle

du cation) et les phénomènes secondaires à la complexation du calcium, seront surtout en cause ici, ces derniers effets.

On a déjà vu que CHARONNAT et LECHAT protègent le lapin contre le choc citrique par l'injection simultanée de chlorure de calcium. Mais c'est une notion connue depuis longtemps déjà, puisque dès 1901 SABATTINI et, à sa suite, HEDON en 1917, utilisaient le chlorure de calcium pour prévenir ou atténuer les effets du citrate de soude. Avec plus de précision, TAYLOR en 1931 démontrait en perfusant un coeur isolé avec différentes solutions, que le citrate de soude entraînait régulièrement l'arrêt cardiaque en diastole, alors qu'il continuait à fonctionner normalement en présence de citrate de calcium.

ADAMS (1944) dont on a déjà vu les excellentes conclusions sur la notion du rythme de l'injection, avait poussé ses travaux vers l'étude du pouvoir protecteur du gluconate de calcium :

Chez 4 chiens, il injectait de 0,87 à 1,14 gramme/kilog de citrate de soude sur une durée de 20 à 30 minutes : dès l'apparition des premiers troubles, il complétait l'injection par 4 à 6 grammes de gluconate de calcium à 20 % qui supprimait radicalement la suite de l'évolution.

En 1951, MOLLISSON reprenant des travaux identiques, montrait que chez l'animal, on pouvait ainsi, en le protégeant par des doses appropriées de chlorure de calcium, administrer des doses de citrate allant jusqu'à 1 g/kg/minute.

Nous ne ferons que rappeler ici les travaux déjà vus de DUCHESNE au Val de Grâce, qui aboutissent à des conclusions identiques.

Enfin, il faut faire une place à part à l'expérimentation sur l'homme qu'ont réalisée DOROW et KRAUTWALD en 1940. Ces deux auteurs ont injecté à 25 volontaires, des doses de citrate de soude d'environ 8 grammes en 4 minutes (ce qui, pour fixer les idées, représente la dose de citrate contenue dans un flacon de sang conservé injecté en <u>une</u> minute). Déjà se dessinent les grandes lignes schématiques du tableau clinique que nous reverrons : spasmes tétaniques, modifications électrocardiographiques, perte de connaissance. Et surtout, bien qu'il n'y ait apparemment aucune modification du taux du calcium sanguin, l'administration de chlorure de calcium neutralisait tous les symptômes.

o

o o

Expérimentation animale avec le sang citraté -

En fait, bien que d'un intérêt certain, dû à leur concordance, malgré leur apparente diversité, ces expériences de laboratoire n'ont jusqu'à maintenant employé que des solutions citratées pures et il semble logique de se demander si les résultats seront superposables aux leurs, lorsqu'on s'adresse non plus au citrate pur, mais bien au citrate employé réellement comme anticoagulant et administré conjointement au sang.

En 1943, IVY saignait des chiens de 45 à 65 % de leur masse sanguine, puis en 5 minutes, réinjectait le sang ainsi prélevé : il avait ainsi constaté que lorsque le sang avait été recueilli sur solution citratée, il n'évitait pas l'évolution mortelle du syndrome hémorragique dans 50 à 70 % des cas. Par contre, en réinjectant le sang prélevé sur héparine, la mortalité ne dépassait pas 6 %.

La même année, BRUNEAU et GRAHAM réalisaient une expérimentation à peu près similaire : Ils pratiquaient chez le chien des saignées répétées jusqu'à la mort de l'animal puis réinjectaient immédiatement le plus vite possible, la moitié du sang qu'ils venaient ainsi de prélever. Là encore, nette supériorité du sang hépariné qui permettait des survies allant jusqu'à 25 heures, malgré une spoliation de 25 % de la masse sanguine, alors que le sang citraté ne permettait qu'une survie maximum de 9 à 10 heures pour une spoliation bien moins importante, de l'ordre de 15 %.

ALLEN et CLARCK en 1944 prélèvent sur des chiens, jusqu'à 60 % de la masse sanguine qu'ils recueillent sur citrate et étudient le comportement de l'animal à des réinjections de vitesses différentes. Ils arrivent à des conclusions identiques.

COOKSON et Coll. en 1954, dans une première série d'études, ont cherché à établir les répercussions comparées sur la tension artérielle du chien, à la suite de sang citraté et de sang hépariné : très régulièrement ils obtenaient un retour aux taux initiaux de la tension artérielle effondrée par la spoliation initiale quand ils injectaient du sang hépariné alors qu'avec le sang citraté, ils ne dépassaient jamais 80 % des taux initiaux. De plus, avec le sang citraté, ils observaient constamment une chute du débit cardiaque et une hyposystolie.

Dans une seconde expérimentation, ils réinjectaient le sang non plus par voie veineuse, mais par voie artérielle : les effets du citrate étaient alors beaucoup moins marqués, en rapport probablement avec un métabolisme tissulaire et hépatique avant le retour cardiaque, dont la voie veineuse ne laisse pas la possibilité. Mais, par cette même voie artérielle, chez le chien dont la veine porte a été clampée, le citrate se révèle à nouveau toxique , puisque dans 9 cas sur 10 apparaît, avant la 12ème minute, une fibrillation ou un arrêt cardiaque.

En 1955, les auteurs tchèques FIRT et HEJHAL, reprennent ces expériences en les rendant plus précises : saignée de 30 à 45 % de la masse sanguine, réinjection au rythme de 6 cc/kg/minute (ce qui correspondrait chez l'homme, à une perfusion de 400 à 500 cc/minute). Saignée et réinjection étant simultanées, il s'agit alors d'une véritable exsanguino-transfusion très rapide, mais,comme le remarque TZANCK, qui est néanmoins de l'ordre de grandeur de celles que réalisent les pédiâtres sur les nouveaux-nés atteints de maladie hémolytique. Les résultats sont remarquablement démonstratifs :

- 10 chiens exsanguinés et perfusés avec leur sang citraté = 10 morts
- 10 chiens exsanguinés et perfusés avec leur sang héparié = 10 survivants.

En opérant avec des rythmes moins rapides, FIRT et HEJHAL ont pu analyser avec beaucoup de précision les variations tensionnelles dans les différents secteurs circulatoires :

- Seul le sang citraté provoque :
    - une diminution relative de la pression dans l'artère pulmonaire (passant de 370 à 350 centimètres d'eau) ;
    - une élévation franche dans les veines périphériques (de 40 à 80 centimètres d'eau) ;
    - une diminution considérable dans les artères périphériques (de 150 à 60 centimètres d'eau) ;
    - une élévation énorme dans les veines pulmonaires (de 10 à 120 centimètres d'eau).

- Par contre, ces modifications n'apparaissaient pas lorsque les auteurs injectaient auparavant ou dès le début de l'exsanguino-transfusion, du gluconate de calcium à 10%(à la dose de 15 cc pour les 100 premiers cc de sang,

puis 10 cc tous les 500 cc de sang) et de la novocaïne à 1 % (à raison de 0,15 cc par kg de poids total).

Reprenant alors le schéma des expériences de COOKSON , ils étudient les variations de tolérance suivant la voie d'introduction : là encore, aucune modification quand il s'agit de sang hépariné, que ce soit par voie veineuse ou par voie artérielle : la pression veineuse se maintient à la normale = 40 centimètres d'eau. A l'opposé, quand il s'agit de sang citraté, la voie artérielle est préférable, puisque la pression veineuse ne monte que de 40 à 140 centimètres, alors que par la voie veineuse, on peut voir monter celle-ci jusqu'à 255 centimètres d'eau.

Voulant être encore plus convaincants, ils injectent par voie veineuse le sang hépariné (qui ne modifie pas, on l'a vu, la pression veineuse) et en même temps, la dose de citrate correspondant à la quantité de sang : la pression veineuse atteint alors presque le même chiffre que pour la transfusion citratée déjà vue : 240 cms.

Ils prouvent ainsi :

- que le citrate est bien responsable, à lui seul, d'une défaillance cardio-vasculaire ;

- que les tolérances différentes suivant la voie d'injection ne sont pas une simple question de volume de la perfusion, mais bien de présence ou non de citrate ;

- qu'enfin pour le citrate, la voie artérielle est préférable puisqu'elle permet une plus large diffusion et des phénomènes métaboliques au niveau du foie et des muscles, alors que l'injection intra-veineuse apporte directement au coeur droit un sang chargé de citrate et non encore mélangé ou très peu, avec le sang du sujet.

A cette affirmation d'une toxicité directe du citrate de soude pour le myocarde, souscrivent pleinement LABORIT et HUGUENARD).

o

o o

Nous en aurons terminé avec l'expérimentation animale quand nous aurons fait état des études plus spécialement axées sur les répercussions électrolytiques de la transfusion citratée chez l'animal effectuées à LYON par MALLET-GUY et ses Collaborateurs en 1957.

Sur une vingtaine de chiens de 10 à 15 kgs, ils pratiquent des saignées de 30 à 35 % de la masse sanguine (soit de 400 à 700 cc) et recueillent le sang sur solution citratée et glucosée. Ce sang citraté est réutilisé soit immédiatement soit avec retard, mais le délai de conservation au froid ne dépasse en aucun cas le troisième jour : il s'agit donc d'un sang frais, dont les hématies, en particulier, ne sont encore que peu modifiées.

Les auteurs suivent au cours de la saignée, puis au cours de la transfusion qu'ils mettent en oeuvre dès l'apnée, les modifications manométriques et électrocardiographiques. Enfin, ils pratiquent avant la saignée et après la transfusion correctrice, des dosages de calcium, de sodium et de potassium plasmatiques, ainsi qu'une mesure du potassium tissulaire, grâce à une biopsie musculaire effectuée selon une technique très précise.

Nous ne pouvons ici que résumer leurs résultats :

- Le Sodium plasmatique s'élève légèrement (d'ailleurs inconstamment). Cette élévation très variable, de l'ordre de 3 à 5 milliéquivalents par litre, semble s'expliquer parfaitement par l'apport sodé de la solution anticoagulante, "sans qu'il soit besoin de faire intervenir des phénomènes plus ou moins complexes de membrane" (MALLET-GUY).

- Le Calcium plasmatique s'abaisse souvent, ce qui confirme les données précédentes : mais cette diminution est inconstante et, le plus souvent, très modérée, immédiatement corrigeable par le chlorure de calcium dont les auteurs soulignent les effets bénéfiques sur le myocarde. Bien plus, ils insistent sur le fait que la correction par le chlorure de calcium dépasse presque toujours son but et réalise très souvent une hypercalcémie brutale.

- Le Potassium est, lui, très constamment augmenté dans le plasma après l'injection de sang citraté, variations d'ailleurs très souvent évoquées facilement sur un aspect électrocardiographique précis, typique d'hyperkaliémie. Mais, puisqu'il s'agit de sang frais, il ne peut être question, comme on le reverra plus loin, d'une hyperkaliémie parasite apportée par le sang partiellement hémolysé. D'ailleurs, le potassium du sang citraté a été régulièrement trouvé normal dans les contrôles systématiquement pratiqués avant son injection. Pour les auteurs, la seule explication de cette hyperkaliémie qu'on pourrait dire primitive, réside dans une hypokalicytie, fuite du potassium cellulaire, retrouvée à la biopsie musculaire. Il semble que ce phénomène soit beaucoup plus en rapport

avec l'anoxie tissulaire due à la spoliation sanguine, qu'avec un pouvoir toxique du citrate apporté par la transfusion correctrice.

- Enfin, la tolérance cardiaque au cours de ces expériences, a été soigneusement suivie par électrocardiogramme, pour essayer de faire la part des responsabilités de l'hypocalcémie, et de l'hyperkaliémie, ainsi que les effets du chlorure de calcium :

  - après arrêt cardiaque par hémorragie, la réanimation par du sang citraté simple ne donne qu'une seule reprise sur 5 cas ;
  - avec adjonction de chlorure de calcium, on obtient 6 reprises sur 11 cas.

Mais on ne peut tirer aucune autre conclusion que cette constatation globale : en particulier, il est à peu près impossible de distinguer, dans les altérations des tracés électrocardiographiques, ce qui revient à l'anémie aiguë, à l'anoxie myocardique, à la perfusion de citrate ou aux désordres ioniques qu'elle peut entraîner. (On retrouvera une notion de même ordre en clinique humaine). Néanmoins très souvent, on peut noter un tracé de type hyperkaliémique :

  - au minimum, élévation de l'onde lente T qui devient pointue et symétrique ;
  - au stade suivant, élargissement du complexe rapide QRS, aplatissement de P, abaissement et allongement de ST ;
  - au stade ultime, fibrillation ventriculaire, et arrêt cardiaque, en diastole.

Les mêmes altérations ont été relevées par FURMAN en 1951 et par HUBRARD en 1956 dans des expérimentations similaires.

o

o o

Le sang citraté chez l'homme -

On ne fera que rappeler ici les expériences de GOIA et PETRI, de DOROW et KRAUTWALD, effectuées sur des volontaires, mais avec des solutions pures de citrate de soude.

De 1952 à 1954, BUNKER et ses Collaborateurs ont étudié systématiquement 170 malades médicaux et chirurgicaux dont l'état avait nécessité des transfusions importantes allant de 1000 à 8400 cc :

- Chez 33 sujets réputés normaux, c'est-à-dire ne souffrant d'aucune altération hépatique ou rénale grave, les transfusions à un rythme inférieur à 500 cc/30 minutes ne firent jamais apparaître de signes d'intoxication. Les dosages montrent que lorsque la vitesse d'injection du citrate demeure inférieure à 0,5 mg/kg/minute, la citraténie ne monte jamais à un taux supérieur à 9 mg/100 cc (soit 0,5 milliMôle/litre) et le calcium ionisé ne descend pas au-dessous de 0,85 mM/litre.

- Par contre, 15 sujets étaient des hépatiques graves et, bien que recevant le sang citraté à un rythme identique, eurent une citratémie plus élevée, dépassant nettement 9 mg/100 cc et une baisse du calcium ionisé en dessous de 0,8 mM/litre.

- Chez 5 malades hépatiques en collapsus grave, ce taux de calcium ionisé baissa jusqu'à 0,55 mM/litre, dernière limite avant l'arrêt cardiaque pour MAC LEAN et HASTINGS (le coeur isolé de grenouille cesse de battre à 0,50 mM/litre).

Dès 1937, SJOSTROM avait trouvé des résultats identiques quant aux vitesses de perfusion et au risque accru du citrate chez l'hépatique.

Pour BUNKER, le danger réside donc essentiellement dans la baisse du calcium ionisé. Par contre, il pense que le chlorure de calcium est ou bien inefficace, ou bien dangereux. La chute du calcium ionisé pourrait entraîner une tétanie calciprive, des troubles de la coagulation et des altérations de la dynamique cardiaque. La gravité de ces accidents serait en relation directe avec les possibilités pour le foie de métaboliser le citrate. En fait, ce travail perd un peu de sa valeur du fait que les dosages de calcium ionisé ont été pratiqués indirectement d'après les abaques de MAC LEAN et HASTINGS, dont on a vu qu'elles sont probablement discutables.

A l'opposé, ZUCKER et SIEGEL ont montré en 1957, que le foie n'est pas strictement indispensable au métabolisme citrique qui se ferait à peu près aussi rapidement dans le muscle. Par contre, ces auteurs attirent l'attention sur de nombreux facteurs qui peuvent contrarier ce métabolisme, en particulier : les grandes carences vitaminiques, les dénutritions intenses, ainsi qu'un taux anormalement bas de magnésium.

D'ailleurs, HOWLAND et Coll. en 1957 nient purement et simplement la possibilité d'une intoxication citrique, en arguant de plusieurs faits d'observation :

- Dans les transfusions même importantes, la citratémie n'augmente que de façon très modérée. Les dosages de STORCK, faits pour DUCHESNE au Val de Grâce, confirment ce fait.

- Même si les fonctions hépatiques sont perturbées, le métabolisme du citrate ne semble que très peu ralenti.

- Le rétablissement de la calcémie est très rapide et si la fraction ionisée diminue, la mobilisation des réserves osseuses est immédiate, à tel point que, bien souvent, le taux de calcium total est plus élevé après la transfusion qu'avant elle.

Il n'en reste pas moins vrai que les taux de citratémie les plus élevés sont constatés après les transfusions les plus rapides : témoin, cette observation remarquable d'une malade arrivée dans un état de collapsus véritablement préagonique et qui survécut grâce à la perfusion de 14 flacons de sang en 1 heure (soit 4,8 mg/kg/minute). Chez cette malade, le citrate sérique arriva au taux record de 1730 mg/litre et, malgré cette élévation extraordinaire, il n'y eut aucun trouble grave de la coagulation, aucune anomalie cardiaque, aucune variation de l'excitabilité neuro-musculaire.

HOWLAND conclut d'ailleurs, en évoquant la possibilité d'une autre origine pour les nombreux accidents qui émaillent la pratique des transfusions massives :

- l'hyperkaliémie, mais ici surtout celle qu'apporte un sang conservé au-delà du 4è au 6è jour,
- l'évolution du pH vers l'acidose,
- l'hypothermie, facteur de ralentissement général des métabolismes.

Tous ces facteurs peuvent, isolément ou en associations variables, entraîner des troubles cardiaques avec, au maximum, fibrillation ventriculaire. A l'appui de cette hypothèse qui paraît logique, ils démontrent à plusieurs reprises que les modifications électrocardiographiques de l'espace QT disparaissent très constamment avant le retour à la normale de la citratémie.

o o o

L'intoxication citratée a-t-elle une individualité clinique ?

Ce dernier problème à résoudre est en fait, comme le remarque TZANCK, très difficile. Il est impossible de dissocier en effet la symptomatologie clinique et les doses utilisées.

DOROW et KRAUTWALD font état de spasmes tétaniques avec perte de conscience, mais pour des doses de citrate énormes qui représenteraient approximativement celle contenue dans un flacon de sang injecté en une minute.

GOIA et PETRI avec des doses équivalentes, avaient noté : pâleur, angoisse intense, sécheresse de la cavité buccale et douleurs des membres avec sensation de rigidité..., tous signes qui, à part la pâleur, sont purement subjectifs, donc d'interprétation difficile.

Plus près de nous, en 1955, STRAWITZ rapportait plusieurs cas de collapsus tensionnel après transfusion massive, mais sans préciser si existaient d'autres signes, de la série tétanique en particulier. Cependant, bien que sans argument biologique précis, l'auteur se basant sur l'effet heureux du gluconate de calcium, reliait directement l'hypotension à l'hypercitratémie.

BUNKER par contre, dans 10 cas semblables de collapsus après transfusion massive, n'a retrouvé que 4 hypercitratémies franches, et parmi ces 4, il souligne la présence de 3 hépatiques graves.

Il est regrettable que, dans les quelques cas de crises tétaniques typiques qu'il décrit chez l'enfant avec WEXLER, il ne puisse fournir de chiffres ni de la citratémie, ni de la calcémie. Mais là encore, le gluconate de calcium corrigeait tous les troubles.

Au cours des exsanguino-transfusions, et surtout chez l'enfant et le nouveau-né, très sensibles à l'hypocalcémie, DAVID a pu parfois observer des signes cardio-vasculaires tels qu'accélération et assourdissement des bruits cardiaques, cyanose et hypertension veineuse, de même qu'un ballonnement abdominal qui n'est signalé nulle part ailleurs, bien que l'auteur le décrive comme manifeste, rapide et intense, et surtout rétrocédant avec les autres signes en quelques secondes non pas par la diminution du rythme d'injection, mais par l'adjonction d'un sel calcique.

DUCROT, dans le service du Professeur Hamburger, a pu noter lors du démarrage des épurations par rein artificiel : angoisse, agitation, dyspnée, douleurs lombaires, mais il ne peut encore à l'heure actuelle fournir aucun chiffre probant d'hypercitratémie.

Si l'on s'en tient à ces relations de divers auteurs, on est amené à admettre la réalité des troubles dus à l'injection massive de sang citraté et corrigeables

par un sel de calcium. Mais c'est là tout ce qu'on peut admettre : en effet, si dans certains cas, on a noté une hypercitratémie, rien ne prouve actuellement qu'elle soit la cause de ces troubles, directement ou indirectement.

Il faut d'autre part :

- que les descriptions cliniques sont loin d'être concordantes, et que les signes les plus fréquemment notés sont d'ordre subjectif, donc pratiquement sans valeur comparative ;

- que les signes objectifs tels que : chute tensionnelle, accélération du rythme cardiaque, crises tétaniformes, sont loin d'être retrouvés constamment pour des doses équivalentes, bien que sur ce point précis on puisse faire intervenir des variations de tolérance individuelle très probables. On ne fera que rappeler ici l'observation privilégiée de HOWLAND où l'hypercitratémie de 1730 mg/l n'a entraîné aucun trouble particulier;

- que, dans ces transfusions massives, l'état antérieur du sujet, qui a nécessité à la fois de telles doses et un tel rythme d'injection, suppose déjà bien des désordres et qu'alors, les manifestations cliniques post-transfusionnelles sont bien difficiles à rapporter à une étiologie précise ;

- qu'enfin, il est indispensable de constater que bien des auteurs précédents ont inclus dans leur description, d'éventuels troubles de l'hémostase qui pourtant, logiquement, devraient constituer un des témoins majeurs de la baisse de calcium ionisé.

J.P. SOULIER en 1958 a pu rapporter 4 observations particulièrement démonstratives puisque du sang de chacun de ces 4 malades, prélevé sans anticoagulant, est demeuré fluide pendant plusieurs heures, au terme desquelles la simple adjonction de calcium l'a fait coaguler en quelques minutes.

D'autres cas similaires ont été notés par FRIESEN et NELSON, par KREVANS et JACKSON, mais, malheureusement, sans apporter d'argument convaincant. Ces différents auteurs n'ont été amenés qu'à émettre des hypothèses où le citrate et l'hypocalcémie n'ont qu'une place limitée à côté d'autres troubles possibles des facteurs de la coagulation, des plaquettes, voire même d'une incompatibilité sanguine.

Toutefois, on peut espérer que, dans un très proche avenir, grâce à la méthode de dosage du calcium ionisé de J.P. SOULIER et CROSNIER, on pourra disposer de documents probants et non plus de simples hypothèses. Déjà des résultats sont publiés que nous reverrons plus loin.

o o o

L'intoxication citrique a-t-elle des critères biologiques précis ?

En effet, le résumé de ce qui précède ne montre qu'une traduction clinique des plus variables, des éléments encore mal précisés, une existence même niée par certains,... l'intoxication citrique chez l'homme semble bien difficile à définir cliniquement.

Peut-on lui apporter des arguments biologiques précis et surtout qui lui appartiennent en propre ?

- Certes l'hypercitraténie est un argument de taille, mais on a vu qu'il n'y a aucun parallélisme entre son taux et l'intensité, ou la présence même de signes cliniques.

- L'hypocalcémie n'est que relative : pour les auteurs américains, BUNKER HOWLAND et FURMAN en particulier, le calcium total est le plus souvent augmenté par mobilisation rapide des réserves calciques du squelette. En fait, des dosages précis faits récemment par DUCROT avec la technique de J.P. SOULIER et CROSNIER, infirment cette notion et montrent le plus souvent une légère diminution :

Cette étude faite à la clinique des maladies métaboliques du Professeur HAMBURGER porte sur des malades en insuffisance rénale aiguësoumis à une séance de rein artificiel. On sait que l'amorçage du circuit de dialyse nécessite 4 à 5 flacons de sang citraté (400 cc par flacon) et que le rythme adopté au début étant de l'ordre de 250 ml/minute, cette quantité passe donc dans l'organisme du sujet en quelque 6 à 10 minutes. Au cours de ces 10 premières minutes :

- la citratémie passe (en moyenne) de 10,4 mg/l à 96 mg/l,
- le calcium total passe de 81 à 79 mg/litre,
- le calcium ionisé passe de 30,4 à 28,1 mg/litre.

DUCROT fait remarquer que :

- le calcium ionisé est paradoxalement bas initialement malgré l'acidose qui accompagne l'insuffisance rénale et que cet abaissement n'est nullement proportionnel à celui du calcium total qui, lui, est subnormal ;

- le calcium ionisé au cours de ces 10 minutes initiales ne varie pas parallèlement au citrate : non seulement les calcémies les plus basses ne correspondent pas aux citratémies les plus élevées, mais non plus aux quelques incidents qu'il a pu noter.

Remarques de même ordre au cours des exsanguino-transfusions, mais ici DUCROT signale le plus souvent une élévation de calcium total, des variations en moyenne inappréciables du calcium ionisé et, là encore, sans parallélisme avec la clinique puisque de 2 malades ayant fait des accidents identiques, l'un avait un taux normal de calcium ionisé et l'autre un net abaissement.

Enfin, au cours de transfusions variant de 2.700 à 6.800 cc, chez des sujets subissant des interventions particulièrement hémorragiques, J.P. SOULIER a montré que le calcium ionisé restait en moyenne supérieur à 50 mg/litre. DORMONT, comme J.P. SOULIER, insiste sur la grande fugacité des variations éventuelles, qui oblige à faire les dosages au cours même, ou immédiatement après la transfusion responsable.

De ces deux critères fondamentaux que sont : l'élévation du taux d'acide citrique, et l'abaissement de celui du calcium ionisé, on vient donc de voir qu'ils sont variables, suivant les cas, l'un et l'autre, et de plus, l'un par rapport à l'autre, et enfin sans traduction clinique proportionnelle.

Reste le problème de l'hypernatrémie sur laquelle insiste LABORIT et de l'hyperkaliémie à laquelle MALLET-GUY rapporte les troubles électrocardiographiques retrouvés chez l'homme par FURMAN et HUBRARD.

Certes, la surveillance électrocardiographique au cours des transfusions massives serait souhaitable puisque, en dernier ressort, elle semble donner des renseignements assez fidèles quoique très indirects, mais

- d'une part, elle n'est pas toujours réalisable (au cours d'une intervention par exemple) ;
- d'autre part, l'hyperkaliémie semble loin d'être, elle-même, parallèle à l'hypercitratémie.

o

o o

En fin de compte, il faut bien reconnaître que certaines transfusions importantes et rapides sont, plus ou moins directement, génératrices d'incidents ou même d'accidents, mais rien actuellement ne permet d'affirmer qu'ils sont dus à la baisse du calcium ionisé. Il reste parfaitement vrai que :

- d'une part, ces incidents sont incontestablement plus fréquents dans certaines conditions particulières, lorsque les possibilités métaboliques de l'organisme sont débordées parce que, nettement amoindries par un état pathologique, ou parce que dépassées par un apport massif de citrate. Pourtant, MOLLISSON a montré l'extraordinaire adaptation dont sont capables ces possibilités métaboliques, puisque :

= le foie est capable d'épurer en un seul passage, une dose de citrate 100 fois supérieure au taux physiologique ;

= le muscle fonctionne synergiquement avec le foie et est capable de relayer celui-ci presqu'entièrement quand il est déficient, comme l'a montré SIEGEL.

- d'autre part, ces incidents sont facilement corrigés ou même prévenus par l'injection d'un sel de calcium,

= chlorure de calcium, dont 1 gramme apporte 363 mg de calcium très fortement ionisé,

= gluconate de calcium, dont l'efficacité est à peu près équivalente, bien qu'à la même dose de 1 gramme, il n'apporte que 50 mg de calcium, sous une forme très peu ionisée.

Pour finir de délimiter ce problème de l'intoxication citrique, il reste à éliminer tout ce qui, dans le sang conservé, pourrait être source d'incidents transfusionnels.

oOo

- CHAPITRE IV -

LES AUTRES MODIFICATIONS DU SANG CONSERVE ET LEUR INCIDENCE AU COURS DES TRANSFUSIONS MASSIVES.

Certes, il n'est pas ici question de faire un catalogue de toutes les modifications qu'on peut constater dans le sang citraté au fur et à mesure que se prolonge sa conservation.

Nous n'envisagerons ce problème que sous l'angle particulier de la recherche d'autres causes possibles aux incidents per ou post-transfusionnels. En d'autres termes, et pour prendre nettement position, il nous semble que la toxicité du citrate est très "à la mode" et risque d'être incriminée dans de nombreux cas où l'on n'a pas pris la peine de rechercher un autre mécanisme possible. Car de même que le citrate et son risque toxique, les autres altérations du sang conservé sont multipliées au cours des transfusions massives.

Plusieurs de ces problèmes ont fait l'objet d'études très poussées et nous allons ici rapporter brièvement leurs résultats.

o
o o

LES ELEMENTS FIGURES -

Il semble, pour la majorité des auteurs qui s'en sont préoccupés, que les altérations cellulaires dues à la conservation soient sans grande incidence pratique.

C'est certainement exact pour les HEMATIES, encore que ces altérations puissent être considérablement majorées dans certains cas.

Quelle que soit la nature d'une solution anticoagulante, et conservatrice, aussi proche soit-elle des conditions idéales d'isotonie, d'équilibre ionique et acido-basique, il est inévitable qu'elle entraîne un certain degré d'hémolyse progressive, accentuant l'hémolyse naturelle déjà en cours au moment du prélèvement.

Il est facile d'imaginer divers troubles de perméabilité de la membrane d'un globule rouge extrait artificiellement de son milieu naturel, conservé à une température très anormale pour lui, et dans un plasma plus ou moins modifié par l'adjonction d'une solution anticoagulante.

On a montré récemment que la perméabilité de la membrane augmente, ce qui entraîne une élévation du sodium intra-cellulaire et, au contraire, une diminution du potassium qui fuit vers le plasma. Tant que l'hématie n'est pas entièrement hémolysée, la balance de ces échanges se fait dans le sens d'une augmentation des cations intra-cellulaires, ce qui pour certains auteurs expliquerait l'accroissement de volume qu'elle subit. Il est, en effet, d'observation courante que les hématies deviennent progressivement sphériques, "ballonnées" et que l'hématocrite du sang conservé augmente, passant des 45 à 50 % qu'on trouve dans les 3 premiers jours, à 80, voire même 90 % autour du 20ème jour (BESSIS, TZANCK).

Corollaire facile à concevoir, la résistance aux solutions hypotoniques diminue, de même que la durée de vie. Cependant, des expériences précises de marquage par le chrome radio-actif ont permis de montrer que cette survie chez le transfusé est, en fait, très peu diminuée, et le Docteur ANDRE avec Mme COMBRISSON-LE BOLLOCH rapportent des résultats très probants, puisqu'ils ont retrouvé une durée de survie normale pour 75 à 97 % des hématies marquées bien qu'elles aient été dans certains cas injectées après un temps de conservation dépassant 12 jours. Cette statistique démontre, en outre, la nette supériorité de la solution A.C.D. sur la solution de WURMSER et a été un des arguments de l'abandon de cette dernière pour la conservation du sang.

A côté de l'hémolyse "spontanée" inévitable, mais par ailleurs facilement mesurable, et qui aboutit de façon très courante à la découverte de taux d'hémoglobine libre variant suivant les flacons de 10 à 50 mg/litre (le chiffre physiologique étant inférieur à 5 milligrammes),

il faut faire une place particulière à l'hémolyse "traumatique".

Nous n'insisterons pas sur les ménagements qui doivent entourer la manipulation d'un flacon de sang conservé, précautions d'ailleurs connues de tous, mais il faut bien le reconnaître, souvent difficilement compatibles avec les aléas d'un transport à longue distance.

Nous ne ferons aussi que rappeler que si, dans les premiers temps de l'utilisation des circuits extra-corporels, une hémolyse traumatique parfois considérable pouvait être constatée, les progrès constants et les multiples astuces techniques des constructeurs ont permis, dans les derniers modèles, d'en réduire la part à un taux véritablement insignifiant.

Enfin, dans le cadre de cette hémolyse traumatique, il faut, à notre avis, inclure aussi cette véritable hérésie qui consiste à considérer le flacon de sang en perfusion comme un véhicule commode pour les multiples drogues qui peuvent être indiquées au cours d'une intervention ou d'une réanimation post-opératoire ; ces drogues, en effet, peuvent se révéler particulièrement néfastes pour les globules rouges.

En fait, ces causes d'hémolyse (qui paraissent accessoires en regard de la gravité d'un conflit séro-globulaire par incompatibilité) sont bien connues des transfuseurs et ne peuvent être évoquées que de façon tout à fait exceptionnelle, car il est rarissime qu'elles puissent engendrer une libération d'hémoglobine atteignant les chiffres considérés comme dangereux de 100 à 120 mg par litre de sang (TZANCK).

Nous serons beaucoup plus bref sur le chapitre des

LEUCOCYTES -

En effet, très fragiles, ils sont déjà nettement diminués par le prélèvement lui-même (du moins avec le matériel couramment utilisé) et disparaissent en quasi totalité dès le 4ème jour de la conservation.

Il faut, certes, d'une part envisager une fragilité particulière de ces cellules, mais aussi souligner qu'on sait actuellement que le citrate leur est particulièrement nocif, car le calcium ionisé est indispensable à leur survie correcte, à leur mobilité et à leur pouvoir phagocytaire (POLONOWSKI). Les polynucléaires seraient les premiers détruits, certains lymphocytes au contraire pourraient survivre une semaine environ (BENHAMOU).

Deux conséquences immédiates :

- l'une purement hypothétique, l'apparition progressive du fait de la lyse leucocytaire, de protéines dénaturées, voire même des multiples enzymes intracellulaires qu'on connaît encore mal, et qui pourraient être à l'origine d'un choc transfusionnel de mécanisme identique à celui des pyrogènes bactériens;

- l'autre, facilement évitable, la souillure accidentelle du sang lors du prélèvement et le développement massif de germes dans un milieu particulièrement favorable à leur pullulation. BOY, DROPSY et LAURAIN (Reims) se sont attaché à ce problème et ont montré que, parmi les signes cliniques, s'inscrivent au premier rang l'effondrement tensionnel, et des crampes musculaires avec "phénomènes spasmodiques". Là encore d'ailleurs, il s'agirait beaucoup plus d'un choc protéinique, lié à l'abondance même des microbes, que d'un choc infectieux puisqu'à des germes différents correspondent le plus souvent des tableaux parfaitement identiques. Pour ces auteurs, la soif vive, les troubles neuro-sensoriels, l'absence de douleurs osseuses ou lombaires permettraient d'éliminer une incompatibilité, seul gros diagnostic qu'ils envisagent. Mais à notre avis, ce qu'ils n'ont pas souligné, c'est le fait qu'un tel collpasus, brusquement constaté chez un malade endormi au cours d'une intervention et qui a déjà reçu plusieurs flacons de sang, pourrait aussi bien évoquer un éventuel accident citrique.

LES PLAQUETTES -

Les plaquettes ont fait l'objet d'études importantes de la part de J.P.SOULIER et M.J.LARRIEU.

Elles subissent toujours des modifications importantes au cours du prélèvement et surtout de la conservation. Si leur nombre n'est pas constamment abaissé (comme l'a montré BENHAMOU), c'est surtout leur fonction qui est altérée puisque dès le 4ème jour, elles deviennent incapables d'assurer une rétraction correcte du caillot. Les auteurs pensent toutefois, sans pouvoir fournir d'argument statistique, que leur survie est probablement écourtée.
Par contre, ils insistent sur le fait qu'à elles seules, ces modifications sont insuffisantes pour expliquer les énormes thrombocytopénies qu'on peut voir, de façon assez exceptionnelle il est vrai, pendant et après certaines transfusions massives (FRIESEN, NELSON, 1951 ; KREVANS, JACKSON, 1956) : leur symptôme capital est un saignement diffus du champ opératoire et, par la suite, apparition d'hématurie, d'hémorragies digestives ou sous-cutanées avec un collapsus souvent impressionnant. Il faut certainement attribuer une responsabilité au moins aussi importante à la vitesse d'injection et au volume de la transfusion qu'à la durée de conservation du sang utilisé... ce qui nous replace, là encore, dans des conditions singulièrement identiques à celles qui président à la

survenue d'un choc citrique. Quant à l'hypothèse des groupes plaquettaires, déjà soulevée par STEFANINI, elle n'a pas encore reçu de confirmation actuelle.

LE PLASMA -

Pour les modifications du plasma, il nous faut envisager deux chapitres :

a) Tout d'abord, le devenir des facteurs plasmatiques de la coagulation :

- Le fibrinogène ne varie pas

- Le temps de coagulation du plasma recalcifié est raccourci d'au moins 1/3 au-delà du 10ème jour : ce fait semble dû à un taux anormalement élevé de facteur thromboplastique secondaire aux altérations des plaquettes. Ce plasma conservé acquiert ainsi la propriété de corriger le déficit de la consommation de prothrombine d'un sang frais dépourvu de plaquettes. D'ailleurs, déjà en 1939, TZANCK et DREYFUS, puis après eux, MUETHER et ANDREWS en 1941, CARDINAULE, RINGENBACH et MARCHAND en 1952 avaient observé, au cours de certains syndromes hémorragiques tels que les purpuras thrombopéniques, de meilleurs résultats hémostatiques en transfusant du sang conservé de 10 à 12 jours qu'avec du sang frais.

Cependant, cette hyperactivité thromboplastique, soulignée par SOULIER, LARRIEU et WARTELLE, ne paraît pas trouver de confirmation formelle dans les études thrombodynamographiques de LEROUX.

- Le temps de QUICK est allongé, du fait de la complète disparition de la proaccélérine et de la baisse progressive du taux de prothrombine vraie, qu'on ne trouve plus qu'entre 50 et 60 % de sa valeur initiale, à la troisième semaine.

- Des facteurs antihémophiliques, le A disparaît immédiatement alors que le B, stable, persiste indéfiniment.

b) Quant à l'évolution de la balance hydro-électrolytique et acido-basique, on l'a déjà vue en détail au cours des chapitres précédents, tant en expérimentation animale qu'en pratique transfusionnelle.

Nous ne ferons donc que remarquer que le sang conservé :

- est enrichi en Sodium (spontanément par altération globulaire et artificiellement par la solution anticoagulante) ;

- est enrichi en Potassium (au 20è jour, les dosages de DASTUGUE ont pu objectiver des taux de 15 à 20 milliéquivalents par litre) ;

- est évidemment totalement débarrassé de son Calcium, ce qui aggrave le risque toxique de l'hyperkaliémie pour le myocarde ;

- est enfin nettement plus acide que le sang circulant, et pour de multiples causes :

- d'une part, la solution anticoagulante est très acide puisque son pH varie de 5,50 à 4,95,

- d'autre part, bien que le métabolisme cellulaire soit considérablement ralenti par la conservation au froid à 4°, la glycolyse persistante provoque l'accumulation d'acide lactique. C'est dans ces faits que WEXLER (1949) MARSHALL (1950) et WAGNER (1952) trouvent l'explication de l'acidose métabolique, fréquemment retrouvée chez les polytransfusés.

A l'opposé, c'est encore à la glycolyse, qu'on peut attribuer la diminution progressive de la concentration en acide citrique au fur et à mesure que s'allonge la durée de conservation comme semblent le montrer les travaux de STORCK (Résultats personnels non encore publiés) : ceux-ci justifient, en partie l'excès de citrate qu'on utilise initialement pour inhiber la coagulation.

o
o o

En résumé, on voit ainsi, que le sang conservé sur citrate comporte de multiples étiologies possibles à des troubles qui, cliniquement, peuvent réaliser des tableaux assez voisins, qui peuvent certes, survenir isolément, mais le plus souvent en associations variables, plus ou moins complexes et dont le mécanisme souvent difficile à élucider met en jeu des anomalies de la coagulation, des troubles hydro-électrolytiques variés, un retentissement sur la balance acido-basique, avec les conséquences indirectes et souvent intriquées sur les grands équilibres métaboliques, sur la dynamique cardio-vasculaire, sur l'excitabilité neuro-musculaire.

Si pour certaines de ces causes, la preuve est vite fournie par des examens simples, par contre, il n'est pas rare qu'il soit difficile, voire impossible de dissocier la part relative de plusieurs élements concomitants. Avant d'incriminer le citrate, il est indispensable d'éliminer, de façon formelle, les autres accidents transfusionnels et aussi, ceux qui sont directement liés à la lésion qui, par elle-même, a indiqué la transfusion.

Certes, la surcompensation peut se voir lorsque les paramètres de la spoliation sanguine n'ont pu être qu'approximativement estimés, lorsque l'hémorragie ne se fait pas jour immédiatement, lorsqu'on ne peut plus compter que sur les signes associés. On sait alors que les phénomènes compensateurs naturels masquent pendant un temps parfois très prolongé tous les signes du retentissement de l'hémorragie. La compensation excessive d'un saignement surestimé peut d'une part aboutir à l'exagération du saignement, et d'autre part retentir gravement sur la dynamique cardio-vasculaire (en particulier, chez un anémique ou un coronarien) : les râles aux bases pulmonaires, l'oppression thoracique, la céphalée, l'élévation de la pression veineuse et surtout la chute de la tension artérielle qui s'aggrave rapidement, l'assourdissement progressif des bruits de coeur, en sont les signes d'alarme et à la fois, marquent son extrême limite puisqu'au-delà se déclenchera l'oedème pulmonaire aigu, le plus souvent mortel dans ces cas ; mais là encore, les signes d'alarme sont presque identiques à ceux qu'on a vus pour l'intoxication citrique.

Certes, la dramatique "erreur de groupe" peut se voir mais elle n'est pas fréquente, encore que cette circonstance de survenue soit justement liée à l'abondance d'une hémorragie le plus souvent. Si elle n'est jamais excusable, elle est du moins parfois compréhensible au milieu de la perturbation que peut apporter une brutale hémorragie, profuse, où l'urgence de la compensation fait parfois négliger les précautions les plus élémentaires de contrôle des étiquettes. Si sur un malade conscient, elle est le plus souvent décelée, dès les premiers centimètres cubes du flacon fautif, par la douleur lombaire brutale, la chute tensionnelle immédiate,

combien plus grave est-elle, survenant sur un malade inconscient ou anesthésié pour lequel en fin de compte seul le collapsus tensionnel reste le témoin fidèle... en attendant l'anurie post-opératoire (laquelle d'ailleurs est largement favorisée par le choc hémorragique et opératoire).

Mais, à côté de cette hémolyse aiguëdramatique, il faut faire placé à certains problèmes particuliers, très facilement méconnus :

- d'une part, la transfusion massive, non strictement isogroupe (transfusion O pour un sujet A par exemple) peut amener dans un laps de temps minime, une quantité d'agglutinines anti-A qui, finalement, peut entraîner un conflit séro-globulaire identique à celui de l'incompatibilité majeure. En fait, CROSBY et

ACKROYD en Corée ont montré que ce risque ne peut être considéré comme important, car ils ne l'ont formellement identifié que dans de très rares cas malgré des statistiques impressionnantes quant aux volumes et aux rythmes utilisés. Par contre, ils soulignent que le problème majeur dans ces cas reste celui d'une éventuelle transfusion secondaire, où il est parfois difficile de savoir dans quel groupe transfuser ces blessés qui ont été véritablement exsanguinés quelques jours auparavant : c'est alors, pour les auteurs, que la transfusion présenterait le plus grand risque, en l'absence d'un dosage précis des agglutinines circulantes.

- d'autre part, le problème des groupes mineurs qui prennent une importance considérable au cours de toute transfusion importante et dans les cas où l'on peut faire un examen complet du malade, avant une grosse intervention par exemple, il y faut comprendre un groupage complet.

- Enfin, et pour en finir avec le conflit séro-globulaire, il faut signaler qu'à l'intérieur d'une équipe de donneurs de même groupe, peut exister une incompatibilité entre deux sujets, ce qui devrait faire procéder, pour une exsanguino-transfusion par exemple, au cross-matching de tous les donneurs entre eux, et de chacun des donneurs avec le receveur. Dans les conditions matérielles actuelles, c'est impossible à envisager (une équipe de 20 donneurs entraînerait ainsi quelque 1200 examens séparés avant la transfusion).
Mais la difficulté est, en fait, facilement tournée grâce à la constitution d'équipes de donneurs complètement testés, régulièrement contrôlés et mobilisables "en bloc" quand une telle transfusion massive est nécessaire.

o
o o

En fin de compte, pour schématiser ce chapitre forcément un peu confus, on peut ainsi placer ces accidents qui ont pratiquement tous la même traduction clinique (du moins dans l'immédiat), dans la même "atmosphère" :

- Nous n'avons évidemment aucune expérience de la chirurgie de guerre, mais il est facile d'imaginer qu'elle doit multiplier par un facteur important, tous les grands accidents de la voie publique qu'on est amené à voir dans la pratique hospitalière. La lecture des statistiques des différents conflits récents en apporte aisément la preuve.

- En chirurgie civile, avec une place prépondérante pour la traumatologie majeure, certes, mais aussi pour des interventions importantes que les progrès anesthésiques permettent d'effectuer couramment. On a déjà vu que, d'une part, le choc traumatique, avec son ralentissement circulatoire, d'autre part certaines méthodes d'anesthésie complexes telles que l'hypothermie provoquée, avec leur ralentissement métabolique, peuvent engendrer à eux-mêmes des manifestations cliniques particulières et majorer les risques d'accumulation des substances étrangères fournies par le sang conservé.

- En pratique médicale enfin, de façon beaucoup moins fréquente, mis à part les cas particuliers de l'exsanguino-transfusion ou du rein artificiel que nous avons déjà étudiés.

C'est dans ces différentes circonstances qui ont une atmosphère dramatique commune qu'on met en jeu les transfusions dites massives, c'est-à-dire en reprenant la définition du Professeur BAUMANN, celles qui par leur volume, leur continuité et leur rythme d'injection peuvent faire prévoir l'apparition d'accidents particuliers. Nous jugeons superflu de reprendre dans les détails les études récentes portant sur ce problème général des transfusions massives qui ont fait l'objet d'une thèse récente de Mme MAZURE.

Ce qu'il nous paraît utile, par contre, de rappeler ici c'est que si ces divers travaux des dix dernières années ont, dans la majorité des cas, permis d'établir avec précision certains mécanismes physiopathologiques, en se basant sur des expérimentations animales sur des examens biologiques répétés, voire même sur des hypothèses encore difficiles à confirmer, tout ceci peut paraître un peu théorique.

En effet, dans la pratique, le problème est absolument inverse : on peut ainsi distinguer deux groupes de faits :

= Il s'agit d'un malade médical : septicémie avec néphropathie tubulaire, maladie hémolytique, anurie toxique, constituent des indications à une épuration extra-rénale ou à une exsanguino-transfusion. Certes, ces indications doivent être rapidement posées, mais sans précipitation, et dans ces cas on a le temps de préparer le malade, de le grouper et de l'étudier particulièrement au point de vue coagulation et équilibre ionique. Ces examens permettent ainsi d'une part, de préciser à quelle méthode on aura recours, d'autre part les posologies qu'on emploiera, et enfin et surtout les risques éventuels auxquels on

exposera le malade, risques qui, dans une certaine mesure, pourront être prévenus.

A ce groupe médical, on peut rattacher certains malades chirurgicaux dont la lésion fait envisager un acte de chirurgie majeure, comportant un risque hémorragique important. Mais dans ce cas, comme dans le précédent, on peut se donner le temps, non seulement de préparer le malade mais aussi de réunir le sang isogroupe nécessaire à l'intervention.

= A l'opposé, un grand blessé est amené d'urgence à l'hôpital : tout concourt à rendre les problèmes particulièrement ardus ; le choc traumatique, la spoliation sanguine impossible à chiffrer, l'état antérieur du sujet très imprécis, des lésions viscérales multiples, toutes ces imprécisions rendant très aléatoire le calcul de la quantité et du rythme à adopter. Les appréciations cliniques, les examens biologiques n'en donnent qu'une impression très approximative Par ailleurs, l'approvisionnement en sang peut être matériellement très difficile, voire momentanément impossible dans le groupe exact du sujet (ces problèmes devenant presque insolubles lorsqu'il s'agit de grandes catastrophes collectives).

Dans ces cas dramatiques, la survenue secondaire d'un incident supplémentaire au cours de la réanimation pose des problèmes particulièrement épineux :

- Le collapsus tensionnel rapidement progressif est-il dû à une insuffisance de la perfusion, ou au contraire, à une transfusion trop importante chez un blessé au myocarde antérieurement lésé ?

- Est-il en rapport avec un péhnomène toxique, à l'injection d'un sang souillé, à un déséquilibre ionique alliant à la fois celui du sang conservé et celui créé de toutes pièces par l'hémorragie elle-même ?

- Est-il dû à une erreur de groupe, à une erreur de flacon, ou témoigne-t-il d'un syndrome musculaire qui, comme l'hémolyse par incompatibilité, va gravement altérer les fonctions tubulaires ?

- Les phénomènes convulsifs, la dyspnée aiguë, l'encombrement des voies respiratoires, les anomalies du rythme cardiaque sont-ils en rapport avec un traumatisme crâno-encéphalique, un déséquilibre ionique, une anoxie aiguë par hémorragie, une surcharge par hypercorrection ou, comme on l'a évoqué récemment au danger de l'hypothermie provoquée par l'apport massif d'un sang trop froid ?

- La réapparition de signes d'hémorragie interne après une amélioration signe-t-elle une réanimation incomplète, une reprise de l'hémorragie, une lésion inconnue, ou là encore un déséquilibre provoqué par la compensation elle-même ?

En fait, il faut sérier les problèmes et tout d'abord éliminer (si possible préventivement) :

1 - Les erreurs matérielles : incompatibilité
souillure du sang perfusé,
qui ne dépendent que de considérations de technique transfusionnelle: prélèvements, groupage, surveillance de la perfusion ;

2 - Les erreurs morales : insuffisance du diagnostic
méconnaissance d'une cause locale
retard du traitement.

Une fois ces causes éliminées avec certitude, la reprise d'un saignement (et il peut arriver que ce soit sous une forme véritablement incoercible) évoque alors des phénomènes encore mal élucidés :

- la protéolyse aiguë (fibrinolyse) qui, mis à part les cas où elle peut s'expliquer par incompatibilité ou infection, peut relever aussi du choc traumatique lui-même, de certaines interventions obstétricales ou pleuro-pulmonaires, ou encore plus simplement de la transfusion sanguine exagérée comme l'ont montré CLIFFTON, GROSS et SIEGEL. Il est certain, en tous cas, qu'on doit distinguer ici formellement deux variétés :

= la vraie fibrinolyse aiguë qui est au-dessus de toute ressource thérapeutique, et l'apport en fibrinogène demeure sans effet car celui-ci est détruit, quelle que soit la quantité ou le rythme de son injection. Le tracé thrombodynamographique est particulièrement évocateur dans ce cas;

= la simple tendance à la fibrinolyse où, au contraire, le fibrinogène même à dose apparemment minime suffit à arrêter le saignement.
Il faut d'ailleurs souligner à ce propos, que le fibrinogène en poudre utilisé actuellement contient de très fortes proportions de citrate de soude et qu'il faut systématiquement lui associer l'injection de gluconate de calcium;

= le déficit en protamine, qui est, bien sûr, envisagé lorsqu'on a été obligé d'héparinerer le malade comme au cours de certaines interventions vasculaires ou cardiaques et il faut d'ailleurs remarquer que les doses classiques de protamine sont toujours insuffisantes. Il peut cependant apparaître, après une intervention ou une hémorragie, en dehors de toute héparinisation préalable, comme si dans certains chocs traumatiques ou opératoires, l'héparinémie physiologique pouvait spontanément augmenter;

= la chute du nombre des plaquettes : ceci peut se voir dans tous les cas, mais surtout après circulation extra-corporelle. Cependant, on n'a pas encore pu mettre en évidence de parallélisme net entre hypoplaquettose et saignement. Néanmoins, il est logique d'admettre qu'elle puisse le favoriser ;

= la chute du calcium ionisé, enfin, et bien que J.P. SOULIER y ait récemment insisté, elle paraît assez peu vraisemblablement en cause. Le Professeur BAUMANN souligne que bien avant les troubles de la coagulation en rapport avec une disparition quasi totale du calcium ionisé (dont on a vu d'ailleurs qu'elle est pratiquement irréalisable), on verrait des troubles de la dynamique cardiaque par simple diminution de ce même calcium, le myocarde étant, on l'a vu, d'autant plus sensible à l'hypocalcémie qu'il y a en même temps hyperkaliémie et anoxie du fait même de l'hémorragie. Enfin, et surtout, l'injection d'un sel de calcium, met facilement à l'abri d'un tel risque.

Quoi qu'il en soit, lorsqu'on est amené à envisager l'une de ces causes heureusement rares, lorsqu'on ne peut trouver aucun argument clinique formel plus précisément en faveur de l'une d'entre elles, le diagnostic est en fait très facile par un véritable test logique qui consiste à prélever une petite quantité de sang du sujet dans trois tubes différents : ce sang indéfiniment incoagulable est alors additionné respectivement de fibrinogène, de calcium et de protamine : la coagulation se fait en quelques minutes dans l'un de ces tubes, ce qui permet, certes d'une façon toute empirique, mais très souvent efficace, d'orienter la thérapeutique :

- injection de chlorure ou de gluconate de calcium si l'injection systématique préventive se révèle insuffisante ;

- injection de protamine : on en précise en quelque 20 minutes la dose exacte par l'index-protamine, test particulier dont nous avons légèrement modifié la technique à notre usage personnel dans le servide du professeur J.MATHEY;

- injection de fibrinogène, qui ne peut encore être qu"empirique, renouvelée de 2 grammes en 2 grammes jusqu'à l'arrêt du saignement, sans toutefois dépasser 6 à 10 grammes, dose au-delà de laquelle son inefficacité définitive est plus que probable et risque de surajouter celui du citrate qu'il contient ;

- injection d'un flacon de sang prélevé immédiatement avant, en flacon siliconé et sur quantité réduite d'anticoagulant (10 cc de citrate à 10 %), ce sang frais étant seul capable d'apporter un nombre valable de plaquettes encore vivantes et utiles. On peut encore, à la rigueur, utiliser un plasma riche en plaquettes dit "plasma de Purpan". C'est encore ce sang frais qui, à lui seul, peut amener, chez un hémophile par exemple, le facteur anti-hémophilique A et aussi la proaccélérine que la conservation détruit de façon absolument constante. Mais il faut encore souligner que ce sont là, comme on l'a déjà vu plus haut, les seules indications logiques du "sang frais" employé dans un but hémostatique.

Si pour conclure ce chapitre, nous nous sommes apparemment laissé entraîner un peu loin de la seule intoxication citrique, c'est pour montrer qu'en réalité elle ne tient qu'une place très réduite parmi les dangers qui guettent un grand blessé ou un malade soumis à une thérapeutique d'épuration ou de compensation et chez lequel il faut redire encore que le risque majeur est bien, en fait, celui de la lésion même qui constitue l'indication du traitement. Les risques que peut comporter l'apport de sang,même en quantités parfois invraisemblables, ne sauraient en aucun cas être mis en balance avec les bénéfices souvent spectaculaires qu'il procure quand ses indications sont légitimées par l'état du patient et quand son administration est correctement conduite.

oOo

- CHAPITRE V -

L' INTOXICATION CITRIQUE NE DOIT PAS EXISTER

Depuis plus de sept ans que nous travaillons à la Banque du Sang de l'Hôpital Laënnec, nous avons été, de multiples fois, amené à fournir des quantités importantes de sang, en particulier dans les services de chirurgie pleuro-pulmonaire du Professeur R.MONOD et plus récemment du Professeur J.MATHEY.

Chez ce dernier, nous avons eu aussi l'occasion de réaliser et de surveiller l'approvisionnement en sang pour de nombreuses interventions cardiaques sous circulation extra-corporelle où, à côté du sang héparine utilisé dans le circuit mécanique, sont parfois nécessaires de grandes quantités de sang citraté. Bien qu'ayant pu ainsi observer de nombreux exemples de transfusions pouvant à juste titre être classées dans la rubrique des transfusions massives de par leur nombre, leur volume et leur rapidité d'injection, il ne nous a jamais été permis d'incriminer directement le citrate de soude dans la genèse des incidents qui survinrent au cours de certaines d'entre elles.

Par ailleurs, nos recherches dans la littérature médicale et biologique sur les dix dernières années essentiellement nous ont rapidement confirmé dans la certitude déjà depuis longtemps acquise que l'INTOXICATION CITRIQUE NE SAURAIT EXISTER, et ceci pour deux raisons principales :

= La première raison est que sa fréquence statistique théorique semble très réduite.
L'expérimentation tant sur l'homme que sur l'animal ayant montré que le citrate n'est pas toujours anodin, il n'y avait qu'un pas à franchir pour accuser le citrate de soude des multiples incidents ou accidents qui apparaissent au cours de certaines transfusions.

En fait, des travaux récents ont nettement minimisé ce rôle en montrant, en particulier le mécanisme précis de nombre de ces incidents où le citrate n'a plus aucune part de responsabilité. A tel point que l'opinion inverse se fait jour actuellement et que certains auteurs n'hésitent pas à nier purement et simplement la possibilité même d'un risque imputable au citrate.

La vérité se tient, selon toute vraisemblance entre ces deux opinions extrêmes :

Il est absolument hors de doute que la solution anti-coagulante citratée ne peut, en aucun cas, constituer un quelconque danger au cours des transfusions banales, couramment prescrites et qu'on effectue selon un rythme variant peu, autour de 8 gouttes par minute. Dans ces conditions, théoriquement, la transfusion pourrait être prolongée plusieurs jours qu'elle ne serait pas plus dangereuse (bien entendu du seul point de vue de l'apport citraté) : les possibilités métaboliques de l'organisme même momentanément déficient sont alors largement suffisantes pour assurer le catabolisme et l'excrétion du citrate excédentaire. Quant au déséquilibre ionique qu'entraîne le citrate de soude, base même de son utilisation comme anti-coagulant, il est dans ce cas bien trop peu intense chez le sujet pour se traduire par une quelconque modification clinique ou même humorale franche.

On ne peut pas être aussi affirmatif dès qu'on s'écarte de ces conditions simples : au cours d'une transfusion massive chez un malade aux fonctions hépatiques ou rénales gravement perturbées, chez un blessé en état de choc aigu avec défaillance cardio-vasculaire, chez un blessé sous anesthésie profonde avec hypothermie provoquée, chez un nourrisson exsanguiné, l'apport exagéré de citrate peut, théoriquement, entraîner une accumulation dangereuse et une diminution du taux de calcium ionisé avec les conséquences qu'elle engendre sur la dynamique cardiaque, sur le déroulement plasmatique de l'hémostase spontanée, sur l'excitabilité neuro-musculaire, voire même sur de nombreux autres systèmes enzymatiques utilisant cet ion primordial qu'est le calcium comme catalyseur. Ce risque théoriquement important, basé sur des arguments expérimentaux, s'avère en fait très réduit car les résultats aussi bien en expérimentation animale qu'en pratique transfusionnelle humaine, sont très peu concordants (même en admettant qu'ils soient basés sur des critères équivalents - ce qui est loin d'être toujours le cas -). A l'heure actuelle, il est même difficile de distinguer ce qui revient à l'ion citrique, à l'ion sodium, ou à la coexistence des deux dans la même molécule. On ne peut pas davantage affirmer que les incidents transfusionnels admis comme étant directement liés au citrate de soude soient dus à une toxicité propre du produit, ou à ses effets sur la calcémie.

De plus, il faut bien reconnaître que l'analyse précise des observations objective de façon très nette l'absence complète de parallélisme entre les manifestations cliniques et les variations de la citraténie et du taux de calcium ionisé. De même, citraténie et calcémie semblent à peu près indépendantes l'une

de l'autre. Tous ces faits semblent pouvoir s'expliquer par de grosses variations individuelles de tolérance de l'organisme.

Il ne nous est malheureusement pas possible d'apporter notre contribution à ces argumentations, car les seuls examens qui auraient un intérêt certain : dosages de la citraténie et du calcium ionisé ne sont encore réalisés que dans des circonstances exceptionnelles.

= La seconde raison, elle aussi, nous empêche d'émettre un avis basé sur des chiffres probants. Instruits de ce fait empiriquement connu depuis longtemps (mais de moins en moins explicable !) que l'injection d'un sel de calcium corrige immédiatement les troubles provoqués par le sang citraté, nous pratiquons systématiquement l'injection préventive de gluconate de calcium dès que la transfusion doit être accélérée ou intensifiée.

Là encore, on voit certains auteurs évoquer la possibilité d'un danger de surcharge calcique.Par cette correction d'autres méthodes de décalcification du sang sont en cours de recherche : adjonction de chélateurs ou prélèvement à travers des filtres spéciaux contenant des résines échangeuses de cations.

Pour conclure nous croyons pouvoir réhabiliter le citrate de soude et le considérer comme un excellent anticoagulant,parfaitement utilisable en toutes circonstances même lorsque le volume et le rythme de la transfusion envisagée impliquent un apport important et rapide de solution citratée.
Nous nous permettons,en plus,de nous élever contre cette opinion encore trop répandue que le sang citraté"est moins bon" que le sang frais lorsqu'on attend de la transfusion un effet hémostatique.

Si le sang frais (c'est-à-dire prélevé extemporanément, immédiatement avant son emploi sur une quantité d'anticoagulant citraté juste suffisante pour assurer sa fluidité pendant les quelques instants qui séparent le prélèvement de l'utilisation) garde quelques indications très précises (déficit en plaquettes, déficit en facteur anti-hémophilique A, déficit congénital exceptionnel en proaccélérine), le sang citraté se révèle, après plusieurs jours de conservation, doué de propriétés hémostatiques importantes.

Bien peu de produits peuvent être crédités de qualités identiques à celles du sang citraté : innocuité absolue aux doses habituelles, et aux doses massives quelques inconvénients mineurs, très inconstants dont on enraye immédiatement l'apparition par un geste simple.

Ces quelques incidents ne sauraient, à notre avis, être inscrits au passif d'une méthode qui a largement fait les preuves de son efficacité.

-0-

= C O N C L U S I O N G E N E R A L E =

La notion de "Toxicité" suppose d'une part une action propre du produit envisagé, traduite par un ensemble de signes cliniques et biologiques ; et d'autre part, la constance de ces effets, pour des doses et des circonstances identiques.

En est-il de mêmes pour le citrate de soude ?

- Certes, expérimentalement et grâce à des doses énormes, on peut tuer l'animal d'expérience ;

- mais le problème est tout différent dans la pratique transfusionnelle.

En effet : le citrate, bien qu'étant à concentration relativement importante dans le sang conservé,

- ne donne jamais constamment des incidents, même au cours de transfusions massives,

- ne donne même pas toujours d'élévation franche de la citraténie, ni de la chute toujours intense du taux de calcium ionisé.

Par ailleurs, la constatation de signes cliniques tels que troubles cardiaques, récidive hémorragique, syndrome d'hyperexcitabilité neuro-musculaire, ne trouve pas obligatoirement sa correspondance dans une anomalie formelle de l'équilibre électrolytique.

Nous croyons donc pouvoir, au terme de ce travail, réfuter le terme d'intoxication citrique.

Nous proposons de le remplacer par celui, volontairement plus vague de "DANGER DU CITRATE" car nous restons persuadés que dans certaines circonstances particulières, le citrate peut être à l'origine d'accidents.

Mais il faut souligner :

- la diversité de leur traduction clinique,

- le fait que dans ces cas particuliers, ils s'intriquent le plus souvent avec de multiples autres causes possibles tenant à la fois à la transfusion et à la lésion qui l'a motivée ;

- l'absence de confirmation formelle du laboratoire et des examens paracliniques.

Toutes ces raisons pourraient, peut-être, pousser à méconnaître ce risque. Il n'en existe pas moins réellement bien qu'il ne revête pas toute l'importance qu'on a voulu lui attribuer.

Pour nous résumer, nous croyons utile de souligner :

- que le citrate de soude peut se révéler dangereux lorsqu'il est apporté de façon massive,

- que ce risque ne doit pas être mésestimé,
- qu'il doit être combattu préventivement de façon systématique,
- qu'il est facilement curable lorsqu'il se manifeste.

EN CONCLUSION, l'intoxication citrique au cours des transfusions massives n'existe pas. Le citrate peut présenter des inconvénients dont le traitement et la prévention sont très faciles à réaliser et qui ne sauraient en rien limiter son emploi comme anticoagulant.

-:-

Vu :

Le Président
de la thèse,

J. BAUMANN

Vu :

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. SARRAIHL

B I B L I O G R A P H I E

1.- ADAMS W.E., THORNTON T.F. et ALLEN J.G. -

Ann. of Surgery, 120, 4, 656, Oct. 1944.
Danger of citrate intoxication in massive whole blood transfusion.

2.- ALDICK W. -

Hautartz, 1952, 3, 164.

3.- ALLEN J.G., CLARCK D.E., THORNTON T.F. et ADAMS W.E. -

Surgery, 15, 5, 824, Mai 1944.
Transfusion of massive volumes of citrated whole blood and plasma in man clinical. Evidence of its safety.

4.- ALWALL N. -

Acta Medica Scandinavia.
1) 1945, 122, 448.
2) 1934, 15, 824.

5.- AMES R., SYLLM I. et RAPOPORT S. -

Pediatrics, 6, 361, 370, Sept. 1950.
Effects of infusions of citrated plasma on the plasma citrate level of infants.

6.- ANDERSON E.R. -

Minnesota Med., 1932. 15, 43.

7.- ANDRE R., COMBRISSON-LE BOLLOCH et CADET B. -

Comptes-rendus des Séances de l'Académie des Sciences. t. 242, pp. 2663-2665, 28 mai 1956.
Utilisation du chrome 51 pour l'étude de la durée de la vie et de la libération médullaire des hématies.

8.- ANDRE R., DREYFUS B et SALMON Ch. -

Masson éd., Paris, 1956.
Incidents et Accidents de la Transfusion Sanguine.

9.- ARGENT D. -

British J. of Anesth., 29, 3, 136, mars 1957.
Citrate intoxication following rapid blood transfusion.

10.- ARTHUS -

Société de Biologie, 1902, p. 526 et 1079.
De l'action anticoagulante du citrate de soude.

11.- BARKHAN P. -

J. Clin. Path., 1957, 10, 26, 28.
Effet de l'oxalate et du citrate sur le taux plaquettaire du sang total et du plasma.

12.- BAUMANN J. -

Acta de l'Institut d'Anesthésiologie, 137, VI, 1957.
Les transfusions massives en Chirurgie : risque des grandes transfusions.

13.- BECHTEL, WHITE et ESTER -

Circulation, 1956, 13, 837.
The electrocardiographic effects of hypocalcemia.

14.- BECK R.C. -

Southern Med. Surg., 1934, 96, 255.

15.- BENHAMOU E. -

La transfusion sanguine.
Traité de Médecine, Masson, 1949.

16.- BENHAMOU E. et MERCIER C. -

Presse Méd., 17 janvier 1940, p. 66.
Modifications morphologiques et physiologiques du sang conservé.

17.- BERGSTROM-WILLIAM -

Metabolisme, 1956, 5, 433.
The skeleton as an electrolyte reservoir.

18.- BERNHEIM B.M. -

J.A.M.A., 1921, 77, 275.

19.- BERRY E.R. et CHANUTIN A. -

J. Clin. Invest., 1957, 36, 2, 225-232.
Etudes électrophorétiques d'extraits érythrocytaires préparés à partir du sang conservé.

20.- BESSIS M. -

Expansion scientifique, Paris, 1951, p. 36-74.
IVè Congrès International de Transfusion Sanguine, LISBONNE.

21.- du BOUCHET N. et LE BRIGAND J. -

Anesthésie. Réanimation. II, 211.

22.- BOY J., DROPSY G. et LAURAIN J. -

Centre de Transfusion de Reims.

Transfusion I n° 4, 1958, p. 317.

Etude clinique et biologique d'accidents dus à la contamination du sang conservé.

23.- BRUNEAU J. and GRAHAM E.A.-

Arch. Surg., 47, 319-325, Oct. 1943.
A caution against too liberal use of citrated blood in Transfusions.

24.- BUCKLEY, GIBSON and BORTOLOTTI -

J. Lab. Clin. Med., 1951, 38, 751.
Simplified titrimetric technique for the assay of calcium and magnesium in plasma.

25.- BUHOT S. -

Revue Hématologie, 1949, 4, 246-293.

26.- BUNKER J.L. -

Current researches, 1957, 36, 82-84.

27.- BUNKER J.P. and BREWSTER-BEECHER -

Fed. Proc., 1953, 12, 306.

28.- BUNKER J.P., STETSON J.B., COE R.C. , GRIUO H.C. and MURPHY A.J.-

J.A.M.A., 1955, 157, 2, 1361-1367.
Citric acid intoxication.

29.- CABALLERO-RIGAIL G. -

Thèse Paris, 1956. Etude d'une série de bilans hydro-électriques post-opératoires.

30.- CAGNARD J.P. -

Thèse Paris, 1952. Etude sur l'évolution de la transfusion sanguine en France.

31.- CARLSON A. & HOLLUNGER G.-

Acta Physiologica Scandinavia, 1954, 31, 317.

32.- CARR & FRANK -

Am. J. Clin Path., 1956, 26, 1157.
Improved method for determination of calcium and magnesium in biologic fluids by EDTA titration.

33. - CAZAL P. & GRAAFLAND R. -

IIè Congrès National de Transfusion sanguine.
BORDEAUX, 1956, p. 146.

34.- CHANG & FREEMAN -

Am. J. Physiol., 1950, 16 0, 330-334.
Citric acid and its relation to serum and urinary calcium.

35.- CHARONNAT & LECHAT -

Gazette Médicale. Bilan thérapeutique, 1951, 117, 121.
Recherches expérimentales sur les chocs provoqués par les injections intra-veineuses.

36.- CHARONNAT & LECHAT -

Ann. Pharm. Franç., X, 3, 161-165, mars 1952.
Comparaison entre choc citrique et divers chocs notamment le choc anaphylactique. (Voir Sem. des Hôp. ann. 1934-mars 1958).

37.- CHARONNAT & LECHAT -

Ann. Phys., 1950, 8, 795.

38.- CHARONNAT R. -

Bulletin ac. Médecine, 1950, 111, 636.

39.- CHARONNAT & LECHAT -

J. Pharm. Franç., 1951, 133, 152.

40.- CHARONNAT & LECHAT -

Ann. Phys., 1951, 9, 385.

41.- CHARONNAT & LECHAT -

Thérapie, 1952, 7, 37.

42.- CHARONNAT & LECHAT -

Ann. Pharm. Franç., VIII, 12, 794-802, déc. 1950.
Sur la notion de toxicité du citrate trisodique en injection intra-veineuse.

43.- CHARY & ARDRY -

Am. Biol. Clin., juillet-août 1950, 8, p. 504.
Note sur le contrôle pyrogénique des solutions citratées.

44.- CHEVALLIER H. -

Arc. Mal. Coeur, 1958, 3, 233.
Electrocardiogramme des troubles métaboliques.

45.- CICARDO V.H. -

Med. Welt., 1951, 20, 382-385.

46.- CLARK-COLLIP.-

J. Biol. Chem., 1925, 63, 461.
Tisdall method for determination of blood serum calcium with a suggested modification.

47.- CLARK S.L. & PROFITT -

Fed. Proc., 1954, 13, 27.

48.- CLIFFTON E.E. -

Surgery, 1956, 40, 3, 7.
Hémorragies pendant et après les opérations, dues aux modifications du mécanisme de la coagulation.
Physiologie et méthodes de contrôle.

49.- CLOWES & SIMEONE -

Annals of Surgery, Oct. 1957, 146, n° 4, 530-541.
Acute hypocalcemia in surgical patients.

50.- COOKSON B.A., COSTAS-DURIEUX J. & BAILEY C.P. -

Ann. Surg., 139, 430-438, avril 1954.
Toxic effects of citrated blood and the search for a suitable substitute for use in cardiac surgery.

51.- COPP -

Am. J. Med., 1957, 22, 275-285.
Calcium and phosphorus metabolism.

52.- COURBIN -

Progrès Médical, 1945, 73, 382.

53.- COURBIN -

Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1943, 61, 294.

54 - CROSBY & HOWARD -

Blood, 9, 439, 1954.
The hematologic response to wounding and to rescucitation by large transfusions of stored blood.

55 - CRISMAN S.N. -

J. Pharmaco., 1936, 58, 274.

56 - DASTUGUE G., BASTIDE P. & SIMON Et. -

Sem. Hôp., Mars 1958, 34,3, 306.
Phénomènes toxiques au cours des transfusions de sang citraté.

57 - DAVID G. -

Vie Médicale, n° HS, 38è année, 1957, 189.
Les solutions anticoagulantes utilisées pour les conservations du sang. Leurs inconvénients.

58 - DAVID G. -

In Tzanck R.

59.- DERWILLIE P. -

Thèse Médecine, BORDEAUX, 1930.

60.- DETRIE F. -

Presse Méd., 19 sept. 1956.

61.- DICKENS F. -

Bioch. J., 1941, 35, 1011.

62.- DOGLIOTTI G.C., MELENI O., CASTELLANI T. -

Boll. Soc. Hal. Bio. Spe., 1934, 9, 206.

63.- DOMINICI G. & MENGHINI G. -

Vè Congrès International de Transfusion sanguine (Perrugia, Italie).
Modifications morphochimiques du sang conservé.

64.- DREYFUS B. -

Vie Médicale, 37, 1957, p. 1551.
Prévention et traitement des accidents de transfusion : intoxication par le citrate de soude.

65.- DREYFUS B. & SALMON Ch. -

Presse Médicale, 7, 60, 39, 845, 7 juin 1952.
Sur les inconvénients des perfusions combinées de sang citraté et de sérum glucosé isotonique.

66.- DRINKERCK & BRITTINGHAM -

Arch. Int. Med., 1919, 23, 133.

67.- DUCROT H. -

Journée de Réanimation de l'Hôpital Necker, Oct. 1958.

68.- DUCROT H. -

Presse Méd., 1959 (24 avril), 67,21.
Accidents dus à l'apport de citrate au cours des transfusions massives.

69.- FIRT P. & HEJHALL -

Rev. Czechoslowack Med., 1955, 1, 20-42.
Sodium citrate : one of the main causes of cardiac overloading and failure in rapid blood transfusion.

et au Vè Congrès International de Transfusion sanguine, 1954.

70.- FIRT P. & HEJHALL -

The Lancet, 1957, 7006, 1152.

71.- FALKENHEIM, UNDERWOOD & HODGE -

J. Biol. Chem., 1951, 188, 805-817.
Calcium exchange : the mechanism of absorption by bone of calcium.

72.- FONTAINE R., STOLLG & LEWY M.L. -

Lyon Chirurgical, 1957.
Les répercussions volumétriques protéiniques et électrolytiques des transfusions sanguines en Chirurgie (Expériment. Centre R. Poincaré - Strasbourg).

73.- FURMAN R.A., HELLERSTEIN H.H. & STARTZMANN V.V. -

J. Pediatrics, 1951, 38, 45.
Modifications électrocardiographiques au cours des exsanguino-transfusions.

74.- GALERIO B.W., TENNESSEY M. & THOMASSON J. -

J. Biol. Chem., 1955, 215, 1, 357-367.
Conservation des érythrocytes. IV.- Reversibilité in vitro des altérations biochimiques provoquées par la conservation.

75.- GAUTHIER J.A. & PIGNARD P. -

Annales de Biologie Clinique, 1953, XI, n° 1012, 593-595.
Méthode rapide et fidèle pour la détermination de la calcémie.

76.- GERMAIN A. (In Monod-Massé)

59è Congrès Chirurgie, 1957, p. 200.

77.- GIBSON J.G. -

New England J. Med., 255, 976-980, June 1954.
Use of separated human red cells. A report of current practice and progress.

78.- GIBSON J.G., MURPHY W.P. Jr & SCHEITLIN W.A. -

Am. J. Clin. Path., 1956, 26, 8, 855-873.

79.- GOIA J. & PETRI I. -

Pain Medic., 1927, 17, 137.

80.- GOODMAN L.S. & GILMAN A. -

The Pharm. Bas. of Therap.
Mac Millan, New-York, 1955.

81.- GOWIN E.L., HARDIN R.C. & ALSEVER J.B. -

Blood Transfusion, 1949, Saunders, Philadelphie.

82.- GRAWITZ, HOWARD & ARTZ -

Arch. Surg., 1955, 70, 233.
Effect of intra-veinous calcium gluconate on post-transfusion hypo T.A. Clinical observations.

83.- GREENBERG J.R., ROSENMAN L.D. & LEWIS A.E. -

J.A.M.A., 1957, 165, 4, 348-349.
L'ammoniaque contenue dans le sang conservé.

84.- GREENWALT T.J. & AYERS V.E. -

Am. J. Path., 25, 266-271, 1955.
Calcium disodium EDTA in transfusion hemosiderosis.

85.- GRUBER & HALBERSEN -

J. Pharm. Exp. The., 1948, 94, 65-67.
A study of the comparative toxic effects of citric acid and its sodium salts.

86.- GULLBRING G. & STROM G. -

Acta Med. Scand., 1956, 155, 6, 413-430.
Altérations de la fonction de transfert de l'oxygène de l'hémoglobine humaine au cours de sa conservation en solution A.C.D.

87.- GURD, CAMPBELL & GARDNER -

Am. J. Surg., avril 1955, 89, 725.
Reapprasal of the treatment of hemorragic shock.

88.- GUTAFSON J.E. -

J. Pediat., 1951, 39, 593.
Modification électrocardiographique au cours des exsanguino-transfusions.

89.- HAMBURGER J., RICHET G. & CROSNIER J. -

Techniques de réanimation médicale et de contrôle de l'équilibre humoral en médecine d'urgence.
Flammarion, Paris, pp. 230, 275 et 408.

90.- HARRISON H.E. & HARRISON H.C. -

Yale J. Biol. Med., 1952, 24, 273.

91.- HASTINGS A.B., DAVID, Mc LEAN, EICHELBERG, HALL & da COSTA -

J. Biol. Chem., 107, 351-370, Oct. 1934.
The ionisation of calcium, magnesium, strontium citrates.

92.- HEDON -

J. Méd. Franç., mai 1919.
Le sang citraté.

93.- HEDON -

Société de Biologie, 1918, p. 729.
Les gaz du sang et les échanges gazeux respiratoires après la transfusion de sang citraté.

94.- HEDON -

Presse Méd., 16 juillet 1917.
Sur la transfusion de sang citraté.

95.- HELBIG D. -

Arztl. Wschr., 1952, 7, 507-509.
Le taux de glutathion réduit dans le sang conservé.

96.- HERMELINK B. -

Zschr. Ges. Inn. Med., 1950, 5 mars, N°s 5 & 6, 183-190.
Incidents au cours des transfusions avec du sang tel quel et du sang citraté.

97.- HILL J.N. & MUIRNEAD E.E. -

Surg. Gyn. and Obst., 1943, 77, 43.
Intraveinous human plasma and serum therapy.

98.- HOCHFELD née OLIVIARO -

Thèse en Pharmacie de Paris, 1952.

99.- HOFF H.E., SMITH P.K. & WINCKLER -

Am. J. Physiol., 125, 162-171, Jan. 1939.
Electrocardiographic changes and concentration of calcium in serum following intra veinous injection of calcium chloride.

100.- HOLDEN, COLE & PORTMAN -

S.G.O., 90, 4, 455, avril 1950.
Myocardial intolerance to excessive blood transfusion.

101.- HOWELL -

Textbook of Physiology, p. 558.
Saunders, Philadelphie, 1947.

102.- HOWLAND W.S. & BOYAN C.D. -

Ann. Surg., 1956, 92, 361 (ou : Am. J. of Surgery).
Fibrillation ventriculaire durant l'exsanguino-transfusion massive.

103.- HOWLAND, SCHWEITZER, BOYAN & DOTTO -

S.G.O., 101, 4, 479, Oct. 1955.
Physiologic alterations with massive blood replacement.

104.- HOWLAND W.S. -

Anesthesiology, mars-avril 1958, n° 2, 140-152 (Biblio).
Les altérations cardiovasculaires et les troubles de la coagulation durant les transfusions massives.

105.- HOWLAND, BELLEVILLE, ZUCKER, BOYAN et CLIFFTON -

S.G.O., 105, 5, 529, Nov. 1957.
Failure to observe citrate intoxication.

106.- HUBBARD T.F., NEIS D.D. & BARMORE J.L. -

J.A.M.A., 162, 17, 1534, 22 déc. 1956.
Severe citrate intoxication during cardiac surgery.

107.- IVY, GREENGARD, EPSTEIN, GRODINS -

S.G.O., 76, 85-90, Janv. 1943.
Effects of various blood substitutes in resuscitation after an other wise fatal hemorrage.

108.- Notes J.A.M.A., 1956, 161, 13, 1343.
Conservation des facteurs de la coagulation.

109.- JEANNENEY G. & RINGENBACH G. -

Traité de la Transfusion Sanguine.
Masson éd., 1940.

110.- KAY & BLALOCK -

S.G.O., 1951, 93, 97.
The use of calcium chloride in the treatment of cardiac arrest in patients.

111.- KIESEWETTER W.B. à HARRIS J. -

Surg. Forum, 1956, 691.

112.- KILDUFFE R.A. & de BAKEY M. -

The blood banks and the techniques & therapeutics of transfusions.
Mosby CV, Saint-Louis, 1942.

113.- KOEFFLER H.-

Deutsche arch. Klin. Med., Nov. 1950, 197, 589.
Les formes de lyse des leucocytes dans le sang citraté.

114.- KRAMER & TISDALL -

J. Biol. Chem., 1921, 47, 475.
Simple technique for determination of calcium and magnesium in small amounts of serum.

115.- KRAUTWALD A. et DOROW H. -

Arch. F. Exp. Path. und Pharmakologie, 1940, 194, 69.

116.- KRAUTWALD A. & DOROW H. -

Arch. F. Exp. Path. u. Pharmakol., 194, 691, 1940.
Uber die Vertrà glichkeit grösserer intravenöser Natrium-citratgaben.

117.- KREVANS J.R. & JACKSON -

J.A.M.A., 17 sept. 1955, p. 171.
Hematologic disorder following massive whole blood transfusion.

118.- KREVANS J.R. -

BALTIMORE Congrès, 1956.
Survival of platelets following massive whole blood transfusions. Clinical and experimental studies.

119.- LABORIT & HUGUENARD -

Mem. Ac. Chirur., 1956, 272.
Recherches expérimentales sur le tonus cardiaque et vaso-moteur.

120.- LABORIT & HUGUENARD -

Journal de Chirurgie, Oct. 1956, 72, 10, 681.
Réanimation cardiaque et vasculaire.

121.- LANSING A.I. & SCOTT G.H. -

Anat. Record, 84, 91, 1942.
The effects of perfusion of sodium citrate on the content and distribution of minerals of various cells of the Cat as shown by Electron microscopy and micro. Incineration.

122.- LAUNOY -

Soc. Biol., 1907, 1, 175.
A propos de l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie.
Action inhibitrice du citrate de sodium.

123.- LECHAT P. -

Sem. Hôp. Pathologie et Biologie., 6 Oct. 1956.

124.- LEDERER M. -

Surg. Gyn. Obst., 1923, 37, 221.

125.- LEE J. & WOODBURY J.W. -

Circulation, Oct. 1958, XVIII, n° 4, part 2, p. 747.
Effect of calcium on membrane potentials of digitalized Frog ventricle.

126.- LEGER L. -

Presse Méd., 1956, p. 1513.

127.- LEITCH J.L. & HALEY T.J. -

Arch. Intern. Pharm., 1953, 95, 234.

128.- LENNON G.G. et TOVEY G.H.-

Brit. Med. J., 1956, 1, 547.
Massive blood transfusion for traumatic post-partum hemorrhage.

129.- LEROUX M. -

Thèse Paris, 1957.
La Thrombo-élastographie (thrombodynamographie).

130.- LEWISHON R. & ROSENTHAL N. -

J. Amer. Med. Assoc., 1933 (Feb. 18), 100, 466.
Prevention of chills following Transfusion of citrated blood.

131.- LOUTIT J.F., MOLLISON P.L. & YOUNG I.N.-

Quart. J. Exp. Physiol., 1943, 32, 183.
Citric acid sodium citrate glucose mixture for blood storage.

132.- LOVE G.R. -

J. Lab. Clin. Med., 9, 175, 1923.
Studies on the pharmacology of citrate.

133.- LURIA S. -

Am. J. Obst. Gyn., 1949, 57, 1008.

134.- MAC CLURE R.O. 9 DUNN G.R. -

Bull. John Hopkins Hospital, 1917, 28, 99.

135.- Mac KAY E.N. & Coll. -

J. Biol. Chem., 1940, 133, 59.

136.- Mc LEAN F.C. & HASTINGS A.B. -

J. Biol. Chem., 107, 337 350, Oct. 1934.
A biological method for the estimation of calcium on concentration.

137.- Mc LEAN F.C. & HASTINGS A.B. -

J. Biol. Chem., 108, 285, 322, Janv. 1935.
The state of calcium in the fluids of the body. The conditions affecting the ionization of calcium.

138.- MALLET-GUY, CANAL, BAILLY, DUFRENE & CANAYER -

Lyon Chirurgical 53, 6, 823, Nov. 1957.
Documents expérimentaux sur les répercussions électrolytiques des transfusions de sang citraté.

139.- MARSHALL G.L. -

California Mer. 1950, 43, 494-496.

140.- MASSE L. et MASSE Cl. -

Le risque transfusionnel. Etude statistique
Clermont Médical, 2è série, 6è année, n° 32,
Jan.-Fév. 1958, p. 24.

141.- MATHEY J., DAUMET Ph., SOULIER J.P., LE BOLLOCH A.G. et FAYET H.-

Mem. Ac. Chirurgie, 1950, 76, 977.
Hémorragies graves au cours d'interventions thoraciques par incoagulabilité sanguine due à la fibrinolyse.

142.- MAYER A. -

Surgery, 33, 1, 79, Janv. 1953.
The relationship of bleeding and clotting time to massive transfusions of citrated blood.

143.- MAZURE M. -

Thèse Paris, 1958.
Les transfusions massives en Chirurgie pleuro-pulmonaire.

144.- MELLONE O. and YAHN O. -

Ar. Cir. Clin. et exper., 12, 369-374, July 1949.
Tetania post transfusionnal pelo citrato de sodio.

145.- MELROSE D.G. and WILSON A.O. -

Lancet, 1953, 1, 1266.

146.- MESNIER F. -

IIè Congrès National de Transfusion, 1956, BORDEAUX.
Technique de titrage du citrate en présence d'acide citrique par alcalimétrie après passage sur amberlite IR 120.

147.- MOLLISON P.L. -

Blood transfusion in clinical Medicine.
Blackwell, Oxford, 1951, p. 420.

148.- MONOD R. -

Thèse Paris, 1917.
La transfusion du sang.

149.- MONOD R. & MASSE L. -

Journal de Chirurgie, 1957, 74, 3, 267-291.

150.- MONOD R. & MASSE L. -

Congrès français de Chirurgie, 1957.

151.- MOUGEL -

Thèse : Utilisation du chlorure de calcium en réanimation.

152.- MUDD S. & THALIMER W. -

Produits de remplacement du sang et Transfusion sanguine.

CC. Thomas, éd., Springfield, 1942.

153.- MUIRHEAD E.E. & HILL J.M. -

American prationner, 1948, 3, 275.
Complications and precautions in blood transfusion therapy.

154.- MUSTARD J.F. -

British J. Haemat., 1957, 3, 2, 202-214.
Etudes des transformations des plaquettes, des globulines antihémophilitiques, des facteurs V et VII durant la collecte du sang et sa conservation selon différentes techniques.

155.- MUSTARD J.F. & WALKER C.B. -

Brit. J. Haemat., 1957, 3, 1, 50, 54.
Influence des techniques de collecte de sang sur le nombre de plaquettes pendant la conservation du sang.

156.- NAKASONE, WATKINS, JANEWAY & GROSS -

J. Lab. Clin. Med., 1954, 43, 184.
Experimental studies of circulatory derangement following the massive transfusion of citrate blood.

157.- NATELSON S. & Coll. -

J. Biol. Chem., 1947, 170, 597.

158.- NATELSON, PINCUS & LUGOVOY.-

J. Biol. Chem., 1948, 175, 745-750.

159.- NEUHOF H. & HIRSHFELD S. -

New-York Med. J., 1921, 113, 95.

160.- NORMET L.-
Bull. Acad. Méd., 1924, 92, 1306.

161.- OESTBERG O. -

Skandinav. Archiv. f. Physiol., 1931, 62, 81.

162.- OWREN P.A. -

Triangle I, 10 Fév. 1955, p. 224.
Le mécanisme de la coagulation sanguine.

163.- PANISSET & VERGE -

Société de Biologie, 1922, 87, 224.
Toxicité du citrate de soude chez les animaux.

164.- PAUPE J. -

C.R. Soc., 1955, 149, 23-24.
Utilisation du coeur de crapaud pour le dosage biologique du calcium ionisé dans le sérum.

165.- PELESKA B. -

Revue of Czechoslovask Medecine II, 1, 1956, 67-70.
The influence of sodium citrate on reviving the action of the heart in clinical death after exsanguination.

166.- PERSKE H. & Coll.-

J. Pharmacol., 1950, 100, 273.

167.- PIERCE V.K., ROBBINS G.F. & BRUNSCHWING -

S.G.O., 89, 442, 1949.
Ultra rapid transfusion: clinical and experimental observations.

168.- PINCUS J.B., PETERSON H.A. & KRAMER B. -

J. Biol. Chem., 1926, 68, 691.

169.- POLONOWSKI M. -

Biochimie Médicale (5è édition), Masson.

170.- POLONOWSKI M. -

Pathologie Chimique.

171.- QUICK A.J., HUSSEY C.V. , STEFANINI-CONSOLAZIO F. & SARGENT F. -

J. Biol. Chem., 1950, 184, n° 1, 105.
Effect of sodium citrate and heparin on removal of calcium from blood and serum by amberlite.

172.- RAPOPORT S. -

J. Clin. Invest., 1947, 26, 591-615.

173.- REISSIGL H.-

Vè Congrès International de Transfusion sanguine, 1954.
Quelles sont les réactions post-transfusionnelles le plus souvent observées dans la pratique clinique actuelle ?

174.- REMENCHIK A.P., DYNIEWICZ J.M. & SCHOENBERGER J.A. -

J. Lab. Clin. Med., 1956, 48,3, 469-470.
Viabilité des érythrocytes du sang prélevé et conservé en solution ACD dans des sacs de plastique jusqu'à son infusion.

175.- RENAUD M. et JUGE -

C.R. Société Biologie, 1924, 90, 425.

176.- RINGENBACH G. -

Vè Congrès International de Transfusion sanguine, 1954.
Prophylaxie et traitement des réactions post-transfusionnelles.

177.- RINGER et SINGER -

J. Physiol., 1883, 4, 29.
A further contribution regarding the influence of different constituents of blood on the contraction of the heart.

178.- ROB C. -

St.Mary Hospital.
Communication à la IIIè Conférence annuelle commémorative du Collège de Médecins et Chirurgiens,Université Columbia (New-York, U.S.A.)

179.- ROSENTHAL M. -

J. Pharmacie-Chimie, 1932, 15, 270

et

Soc. Thérapeutique, 11 av. 1923.

Le prétendu danger du citrate de soude dans les transfusions sanguines.

180.- ROSENTHAL M. -

Soc. Thérapeutique, 1931, 36, 283.

181.- ROWINSKI P. -

Bull. Soc. Ital. Biol. Spe., 1940, 15, 1127.

182.- RÜTTE & VOLKI B. & G.

Schweiz. Med. Wsch., 1955, 85, 27, 657-658.
La prévention des réactions transfusionnelles non hémolytiques par Sandostène + Calcium Sandoz.

183.- SABATTINI L. -

1°- Arc. Ital. Biol., 1901, 36, 397-416.
1903, 39, 333.

2°- Acti della R. Acad. Scienza di Torino, Nov. 1900.
"Calcium et citrate trisodique dans la coagulation."

3°- Tome 51 et Tome 52.
"Fonction biologique du calcium".

4°- Société de Biologie, 1902, p. 716.
"Le calcium dans la coagulation."

184.- SACK T., GIBSON V.G. & BUCKLEY E.S. -

Conservation du sang ACD total recueilli, mis en réserve et transfusé dans du matériel plastique.
S.G.O., juill. 1952, 95, N° 1, 113-119.

185.- SAFFRAN & DENSTEDT -

J. Biol. Chem., 175, 849, 1949.
A rapid method for the determination of citric acid.

186.- SAFFRAN & DENSTEDT -

Canadian J.M.S., 1951, 29, 245-254.
The effects of intravenously injected citrate on the serum ionized calcium in the rabbit.

187.- SALANT W. & WISE L.F. -

J. Biol. Chem., 1916, 28, 23.
The action of sodium citrate and its decomposition in the body.

188.- SANDOZ -

Triangle II, n° 2, Sept. 1955, p. 72.
Action biologique d'un composé complexe de calcium.

189.- SAUVAGE R., SOULIER J.P. & LEQUESNE-DELAFONTAINE J. -

Le Poumon, 1954, 4, 347.
Hémorragie per opératoire mortelle sans fibrinolyse au cours d'une décortication pulmonaire. Rôle éventuel du citrate injecté.

190.- SCHAFER G.D. -

J. Pharmac., 1936, 58, 264.
A temporary paralysis of the vagus mechanism in the turtle heart by sodium citrate and sodium oxylate.

191.- SCHAFER G.D. & CRISMAN J.M. -

J. Pharmacol., 1936, 58, 274.

192.- SCHENK W.G., POPEANO J., COSGRIFF H. & GRAY J.G. -

Surgery, vol. 42, n° 5, nov. 1957, p. 822-826 (Buffalo,N.Y.)
Troubles de la coagulation après héaptectomie.

193.- SEMMING A. -

Acta Chir. Scand., 110, 394, 10 mars 1956.
The risk of rapid and large citrated blood transfusion in experimental hemorrhagic shock.

194. - SCHAFER G.D. -

J. Pharmacol., 1936, 58, 264.

195.- SHAFIROFF B.G.P., DOUBILET & CO TUI -

Proc, Soc. Exper. Biol. Med., 1941, 46, 136,139.
Effect of intramuscular injection of sodium citrate on the prothrombine time of blood.

196.- SHELLING & NASLOW (Voir CHARONNAT)

197.- SELDON T.H., LUNDY J.S. & ADAM R.C. -

Anesthesiology, 1944, 3, 82.

198.- SERGENT E. & PONCET A. -

Arch. Institut Pasteur Alger, 1952, 30, 55-56.

199.- SHORR -

J. of Urology, 53, 507, 1945.
Oestrogènes dans la prévention de la lithiase rénale (accroissement de l'élimination d'acide citrique).

200.- SJÖSTROM P. -

Acta Chir. Scand., 79, 1, 174, 1939. (supplém. 49).
Der Citrat gehalt im Blutserum als Diagnosticum bei krankheiten der Leber und der Gallenwege. Eine methodologische Tierexperimentelle une klinische Studie.

201.- SMITH H. -

Brit. Med. J., 1955, 1, 1089.

202.- SOLMANN T. -

Pharmacology, Saunders, Philadelphie.

203.- SOULIER J.P. -

Transfusion I, 1, 43, 53, 1958.
Le prélèvement du sang sur résine échangeuse d'ions.

204.- SOULIER J.P. -

Cahier d'anesthésiologie, 1954, 2, 1, 5, 26.
Hémorragies succèdant à la transfusion massive de sang ou de plasma citraté.

205.- SOULIER J.P. -

Enseignement destiné à la formation de chefs de centres de transfusion sanguine. XIV.
La coagulation du sang.

206.- SOULIER J.P. -

Presse Médicale, 31 mars 1956, N° 26, p. 610-612.
La Chirurgie chez les malades ayant une tendance hémorragique.

207.- SOULIER J.P. & CROSNIER R.J. -

Presse Médicale, 1958, 66, 28, 617.
Nouvelle méthode de dosage du calcium ionisé, utilisant un système coagulant (Technique).

208.- SOULIER J.P. & CROSNIER R.J. -

Presse Médicale, 1958, 66, N° 37, 825.
Nouvelle méthode de dosage du calcium ionisé utilisant un système coagulant (Résultats).

209.- SOULIER J.P., LARRIEU M.J. & WARTELLE O. -

Sem. Hôp., Sept. 1954, 30, 3117-3130.
Modifications des facteurs de coagulation dans le plasma et dans le sang conservé.

210.- SOULIER J.P. & WARTELLE O. -

Vox Sanguinis (N.S.), 1956, 1, 2, 110, 133.
Activité thromboplastique du sang et du plasma conservés.

211.- SPEAR P.W., SASS M. & CINCOTTI J.J. -

J. Lab. Clin. Med., 1956, 48, 5, 702-707.
Le taux d'ammoniaque dans le sang conservé.

212.- SPODICK D.H. -

Circulation, oct. 1958, XVIII, N° 4, par. 2, p. 784.
Hypocalcemic electrocardiographic abnormalities in patients with liver disease.

213.- Standardisation d'une solution anticoagulante.
Travaux du IIè Congrès National de Transfusion sanguine, 1956, 327.

214.- STEFANINI M. -

Boston Congrès, 1956.
Hemorrhagic tendency following massive transfusion at Surgery.

215.- STEFANINI M. -

Acta Med. Scandinav., 136, 250-266, 1950.
Studies on the role of calcium in the coagulation of blood.

216.- STEFANINI M., MEDNICOFF I.B., SALOMON L. & CAMPBELL E.W. -

Clin. Research Proced., 2, 61, april 1954.
Thrombocytopenia of remplacement transfusion.
A cause of surgical bleeding.

217.- STEINBUCH M. -

Transfusion, 1958, I, 1, 89-90.

218.- STETSON J.B., COE R.C., GRILLO H.G. & MURPHY A.J. -

J. Am. Med. Ass., 1955, 157, 1361.

219.- STOPANI A.O.M. -

Medicina Buenos-Ayres, 1946, 6, 1389.

220.- STORK -

Annales de Biologie Clinique, 1954, n°s 7-9, p. 419.
Technique de dosage de l'acide citrique.

221.- STRAWITZ, HOWARD & ARTZ -

J. of Surg., Feb. 1955, 70, 233.
Effect of intraveinous calcium gluconate in post transfusion hypotension.

222.- STRUMIA M.M. & Mc GRAW J.J. Jr -

Transfusion de Sang et de Plasma.
F.A. DAVIS, édit., Philadelphie, 1949.

223.- TASSOVATZ B. -

Vè Congrès International de Transfusion sanguine, 1954.
La réaction post-transfusionnelle et son traitement par le gluconate de calcium.

224.- TAYLOR W.A. -

Lancet, 1954, 267, 6830, 195.
La toxicité du sang citraté.

225.- THORNTON T.F., ADAMS W.E. & CARLTON L.M. -

Surgery, 1945, 18, 595.
Recherches sur le mécanisme de l'intoxication citratée dans les transfusions massives de sang total.

226.- THUNBERG -

Physiol. Revue, 1953, 33, 1-12.
The occurence and significance of citric acid in the animal organism.

227.- TORDA C. -

Journ. Cell. Comp. Physiol., 1941, 18, 127.

228.- TSAI et HSU (Voir SOLLMAN) -

229.- TZANCK A. & CHICHEP -

Réanimation et Transfusion Sanguine.
Doin, édit., Paris, 1945.

230.- TZANCK A. & KLOTZ H. -

Sem. Hôp. Paris, 14 mars 1946, n° 10, 448-449.
La transfusion sanguine peut être dangereuse.

231.- TZANCK R. -

Cahiers d'Anesthésie, 1958, 5, 637.
Danger du citrate.

232.- UNGER -

J.A.M.A., déc. 1921.
Les effets délétères du citrate de soude employé dans les transfusions sanguines.

233.- VALETTE G., COHEN Y. & HUIDOBRO H. -

J. Physiol., 1957, 49, 409.

234.- WAGNER U.J. -

Zentr. f. Chirurgie, 1952, 77, 513.
Intoxication par le citrate de soude, en tant qu'accident de la Transfusion.

235.- WALLERSTEIN H. -

Am. J. Dis. Child., 1947, 73, 19.

236.- WALTER C.W. & MURPHY W.P. -

S.G.O., juill. 1952, 94, N° 6, 687-692.
Technique de la conservation dans une solution d'ACD au moyen du matériel plastique, fondée sur la pesanteur en système clos.

237.- WASSERMAN F. & WOLCOTT H.W. -

Circulation, oct. 1958, XVIII, N° 4, part 2, p. 795.
Comparative effect of 15 per cent potassium chloride and 30 per cent potassium citrate in cardiac resuscitation from ventricular fibrillation.

238.- WASSNER -

Zentralblatt für Chir., 77, 13-513, 1952.
Intoxication par le citrate de soude.

239.- WATKINS E. Jr -

Experimental citrate intoxication during massive blood transfusion.
Surgical Forum, 1953.
Proceeding of the clinical congress of the american College of Surgeons, Philadelphia.
W.B. Saunders Company, 1954, 213, 219.

240.- WEXLER I.B., PINCUS J.B., NATELSON S. & LUGOVOY -

J. Clin. Inv., 28, 474, 481, May 1949.
Rate of citrate in erythroblastotic infants treated with exchange transfusion.

241.- WEIL P.E. & ISCH-WALL P. -

La Transfusion de Sang.
Masson, éd., Paris, 1925.

242.- WHITE M.L. & BUXTON R.W. -

J. Thor. Surg., 12, 198-202, 1942.
Blood loss in thoracic operations.

243.- WIENER A.S. & WEXLER I.B. -

Blood, 1949, 4, 1-35.

244.- WURMSER -

Revue Hémat., 1946, 1, 112-116.
La conservation du sang par acidification.

245.- YENDT E.R. -

Canad. Med. Ass. J., 1957, 76, 141.
Evolution vers l'acidose signalée au cours des intoxications citriques.

246.- ZUCKER M.B. & BORELLI J. -

J. Applied Physiol., 1958, 12, 3, 453-460.
Différents effets des cations divalents sur le mécanisme de coagulation et les plaquettes du sang collecté avec E.D.T.A.

-:-